

## Communications cellulaires

M. Jean-Pierre CHANGEUX, professeur

Le cours de cette année intitulé « Mécanismes cellulaires et moléculaires d'apprentissage » est introduit par un exposé des enjeux philosophiques portant sur l'apprentissage ainsi que par un bref aperçu historique de l'évolution des théories et modèles expérimentaux le concernant. Puis, un modèle moléculaire d'apprentissage associatif fondé sur les propriétés allostériques du récepteur de l'acétylcholine est présenté et ses prédictions comparées aux données expérimentales recueillies avec la jonction neuromusculaire et la cellule de Purkinje du cervelet ; enfin, les travaux récents effectués au niveau cellulaire sur le modèle simple de l'*Aplysie* sont exposés et discutés de manière approfondie.

*L'apprentissage* peut être défini comme toute modification stable du comportement, ou des activités psychologiques, attribuable à « l'expérience » du sujet. Son sens est plus général que celui de *mémoire* puisque celle-ci porte sur la disponibilité, l'emploi, d'un apprentissage. En effet, la mémoire est la propriété de conserver des informations mais également celle de les restituer ou de les reconnaître. Elle inclut un processus de stockage (rétention) et un processus de rappel (réactualisation). Apprentissage et mémoire font, bien entendu, intervenir l'un et l'autre la mise en place d'une trace matérielle stable ou « engramme ». On parle également de *la*, ou *des*, mémoire(s) d'un ordinateur comme *dispositifs* capables de conserver et de restituer une donnée ou le résultat d'un traitement partiel. En psychologie, la notion de mémoire est liée à celle d'état de conscience (ou de vigilance). Pour William James (1890) « la mémoire proprement dite, ou ...*secondaire*, est la connaissance d'un ancien état psychique reparaissant dans la conscience après en avoir disparu » ; elle se distingue de la mémoire immédiate, ou *primaire*, « avec le sens du temps, le sens d'un présent limité à quelques secondes ». Ces mémoires primaire et secondaire ont, depuis, été qualifiées de mémoire à *court* et à *long terme*.

## I. ENJEUX PHILOSOPHIQUES

Le scientifique propose des « modèles », ou représentations simplifiées et formalisées de la réalité extérieure, qu'il compare à celle-ci par le truchement de l'expérience et en démontre, ou non, la validité sur la base de « critères explicites et décidables » (GRANGER, 1980). Le philosophe énonce des « thèses », au caractère dogmatique, qui se réfèrent aux problèmes de la pratique scientifique et s'avèrent justes, ou pas, dans la mesure où elles contribuent, ou non, « à dégager la voie pour une juste position de ces problèmes » (ALTHUSSER, 1967).

Les enjeux philosophiques des recherches sur apprentissage et mémoire portent sur deux thèmes principaux : 1) l'origine des idées, ou, plus généralement, de la connaissance, dans le cadre général des relations de l'organisme, de l'homme, avec le monde extérieur ; 2) les relations du corps et de l'esprit, ou « mind-body problem », des auteurs anglosaxons.

Le débat sur les origines de la connaissance est posé, dès l'Antiquité Grecque, par Platon dans le *Théétète* et dans *Phédon*. Le jeune *Théétète* exprime la position *empiriste* du philosophe sophiste Protagoras « Il me paraît que celui qui sait une chose, *sent* ce qu'il sait et, autant que je puisse en juger à cet instant, la science n'est autre chose que la *sensation* ». Et Socrate répond que ce ne sont pas les organes des sens mais « l'âme qui fait en tous objets l'examen des communs » (*Théétète*) et conclut « de deux choses l'une, ou bien que nous soyons nés avec la connaissance des réalités en soi et que nous les gardions toute la vie, ou bien que ceux dont nous disons qu'ils apprennent ne fassent pas autre chose que se souvenir et que la science soit réminiscence... » (*Phédon*). Ce dernier point de vue, *rationaliste* ou *innéiste*, est repris au XVII<sup>e</sup> siècle par Descartes qui écrit « Je trouve en moi une infinité d'idées de certaines choses » ou « il me semble que je n'apprenne rien de nouveau mais plutôt que je me ressouviens de ce que je savais *déjà* auparavant ; c'est-à-dire que j'aperçois des choses qui étaient déjà dans mon esprit ». Kant, puis, plus près de nous le linguiste Chomsky adoptent une attitude similaire. Pour Chomsky, organes mentaux et organes physiques sont « propres à l'espèce » et « génétiquement déterminés », « la structure psychologique intrinsèque est riche et diverse », l'interaction avec le monde extérieur *révèle* des dispositions innées ou issues du développement considéré comme autonome et n'apporte *aucun ordre* supplémentaire dans les dispositions de l'individu. Ce qui conduit son élève Fodor à affirmer, de manière radicale, « qu'il n'y a pas de théorie de l'apprentissage (des concepts), et que, dans un certain sens, il ne peut certainement pas y en avoir » !

La thèse empiriste énoncée par Protagoras, et reprise par Aristote, se situe exactement à l'opposé du point de vue cartésien. Pour Aristote, l'âme unique

et immatérielle est, à la naissance, une *tabula rasa*, une « feuille de papier blanc » sur laquelle s'écrit l'expérience du sujet. L'esprit, au départ, est vide et *s'enrichit* — son ordre s'accroît — avec l'expérience. « Rien n'est dans l'esprit qui ne fut d'abord dans les sens »... « C'est parce que quelque chose des objets extérieurs pénètre en nous que nous voyons les formes et que nous pensons... » poursuit Epicure, thèse que les philosophes anglais classiques, Locke puis Hume, développent et précisent. L'aphorisme aristotélicien « aucune idée sans une impression antérieure » se complète, chez Locke, par des propositions relatives à l'origine de la pensée humaine qui, selon lui, résulterait de *l'association* des idées à la fois simultanément (composition) et successivement dans le temps (enchaînement). Et Hume écrit « Pour moi il me paraît qu'il y a trois principes de connexion entre les idées, à savoir ressemblance, continuité dans le temps et dans l'espace, et relation de cause à effet ». Les empiristes anglais formulent une première théorie générale de l'apprentissage.

La thèse sélectionniste, ou Darwiniste, procède, à la fois, des thèses innéistes et empiristes. Du rationalisme, elle emprunte un « générateur *interne* de diversité » qui, par un processus, combinatoire, crée, spontanément, des *variations* multiples. De l'empirisme, elle extrait un « mécanisme de sélection » qui retient certaines de ces combinaisons (ou variations) ou les rejette du fait de l'échange de signaux avec le monde extérieur. On la trouve déjà ébauchée dans la « Genèse » d'Empédocle d'Agrigente (490-435 avant notre ère) : « sur la terre poussaient en grand nombre des têtes sans cou, erraient des bras isolés et privés d'épaule... ces membres s'ajustèrent *au hasard des rencontres*... le feu en se dégageant produisit la race des hommes et des femmes aux pleurs abondants... » Au XVIII<sup>e</sup> siècle, Maupertuis, puis Buffon, reprennent l'idée de la production transitoire des monstres. Selon ce dernier « des animaux sans bouches ne pouvaient pas vivre, d'autres qui manquaient d'organes pour la génération ne pouvaient se perpétuer : les seuls qui sont restés sont ceux où se trouvaient l'ordre et la convenance ». Et Diderot poursuit, après avoir lui aussi, mentionné l'hypothèse des monstres, par la vision « d'une machine qui s'avance à sa perfection par une infinité de développements successifs » et aboutit à un « monde, qui selon lui, est la maison du fort ». Un siècle plus tard, Darwin expose et développe la thèse qui porte désormais son nom et surtout l'illustre d'exemples précis. C'est à la « conservation des *variations* favorables et à la destruction de celles qui sont nuisibles — écrit-il — que j'ai appliqué le nom de *sélection naturelle* ou de survivance du plus apte ».

Il est remarquable que, avant même, qu'elle soit formulée explicitement à propos de l'Evolution biologique, la thèse sélectionniste transparait dans certains écrits de Hume. « Former des *monstres* et unir des formes et des apparences discordantes, cela ne coûte pas plus de troubles à l'imagination que de concevoir les objets les plus familiers ». Puis TAINE, inspiré directe-

ment par DARWIN, propose que « Dans la lutte pour vivre (*struggle for life*) qu'à chaque moment s'établit entre toutes nos images celle qui à son origine a été douée d'une énergie plus grande, garde, à chaque conflit, par la loi même de la répétition qui la fonde, la capacité de refouler ses rivales ». Enfin, pour William JAMES : « *to think is to make selections* ».

Aux enjeux philosophiques portant sur les relations du sujet avec le monde extérieur s'ajoute le débat millénaire « du corps et de l'esprit » ou plutôt du psychique et du corporel. Les thèses *monistes* considèrent « l'ensemble des choses comme réductible à l'unité sur le plan de la substance » — soit à l'esprit, monisme spiritualiste, — soit à la matière, monisme matérialiste. Le dualisme postule « deux principes essentiellement irréductibles : l'esprit et la matière ». Le monisme spiritualiste autrefois défendu par l'évêque BERKELEY ou par le père TEILHARD n'a guère d'audience de nos jours en dehors de quelques cercles. Les thèses dualistes ont été défendues de PLATON à Sir John ECCLES et de DESCARTES à BERGSON sous diverses formes : indépendance totale du corps et de l'esprit, synchronie ou parallélisme, « interaction » enfin entre ceux-ci. En dépit de son caractère de compromis (voire de compromission), la thèse interactionniste a été prise en considération de manière répétée au fil de l'histoire par les philosophies occidentales. Bien entendu, le problème essentiel a toujours été « le point de rencontre » où se situe cette hypothétique interaction entre le corps et l'esprit : glande pinéale (DESCARTES), corps striés (WILLIS), hémisphère droit (ECCLES)... Au vif du sujet de ce cours, BERGSON écrit dans « Matière et mémoire » « si donc l'esprit est une réalité, c'est ici, dans le phénomène de mémoire que nous devons le toucher expérimentalement. Et dès lors toute tentative de dériver le souvenir pur d'une opération du cerveau devra révéler à l'analyse une illusion fondamentale » ou encore « il faut que la mémoire soit, en principe, une *puissance absolument indépendante de la matière* ».

Ces thèses, difficiles à défendre aujourd'hui laissent naturellement place au monisme matérialiste. Aux aurores de la philosophie grecque, DÉMOCRITE (puis EPICURE et LUCRÈCE) l'énonce clairement. « Je dis que l'âme (souvent nous disons intelligence) dans laquelle résident le principe et la règle de nos actions, n'est pas moins une partie de notre corps que les mains, les pieds et les yeux... L'âme, cette substance si mobile doit être formée des atomes les plus petits, les plus lisses, les plus arrondis... ». Reprise en particulier par la METTRIE, le baron d'HOLBACH, CABANIS en France au XVIII<sup>e</sup> siècle, la thèse matérialiste prend une forme plus précise encore au XIX<sup>e</sup> siècle en Allemagne avec BRÜCKE, HELMHOLTZ, DUBOIS-REYMOND et leur célèbre « serment physicaliste » suivant lequel « seules des forces physiques et chimiques agissent dans l'organisme, la seule tâche authentiquement scientifique devenant de « découvrir » le mode spécifique ou la forme de l'action de ces forces physico-chimiques ».



## II. APERÇU HISTORIQUE DES THÉORIES ET MODÈLES EXPÉRIMENTAUX D'APPRENTISSAGE

### a) Naissance de la psychologie expérimentale

Avant 1860, la psychologie était considérée comme une branche de la philosophie et n'avait pas le statut de science expérimentale. Celle-ci naît avec la parution des « *Elemente der Psychophysik* » de FECHNER où, apparaît pour la première fois, la notion de *mesure* en psychologie. Pour FECHNER, dualiste militant, la « psychophysique » est « la science *exacte* des relations fonctionnelles ou des relations de dépendance entre le corps et l'esprit qui se manifeste par leur mise en équation mathématique » ! Ainsi propose-t-il sa célèbre loi selon laquelle « la sensation évolue comme le logarithme de l'excitation ». Dans son « *Handbuch der physiologischen Optik* », HELMHOLTZ, s'inspirant de l'empirisme anglo-saxon, propose une théorie des phénomènes perceptifs, en particulier de la vision des couleurs. Il trace la voie de la « *Physiologische psychologie* » de WUNDT, première approche délibérément physiologique de la psychologie. WUNDT considère néanmoins l'*introspection* comme méthode première de la psychologie de laboratoire. Il diffère par là de KANT et d'Auguste COMTE qui la rejettent délibérément pour manque de généralité et d'objectivité. Sa *mesure des temps de réaction* fondée sur l'*introspection*, reste, cependant, encore de nos jours, une des méthodes les plus employées en psychologie expérimentale.

### b) Les origines de la psychologie comparée

Contemporain de DARWIN et influencé par ses idées et par celles de LAMARK, Herbert SPENCER inaugure la psychologie comparée lorsqu'il écrit dans ses « *Principles of psychology* » que « si la doctrine de l'Evolution est vraie son implication inévitable est que l'esprit (mind) peut être compris en observant comment il a évolué ». Empiriste, il propose que les instincts se développent par « association » à partir de réflexes. Lamarckiste, il suggère que leur répétition au fil des générations entraîne leur hérédité. Curieusement, DARWIN dans « *L'Expression des émotions chez l'homme et chez les animaux* » partage le même point de vue !

La contribution essentielle de ces précurseurs de l'éthologie restera cependant la promotion du comportement animal comme « modèle » de l'esprit humain. Cette idée se développe et s'enrichit avec ROMANES, J.H. FABRE, Mc DOUGALL, sous la forme d'une description anecdotique de variétés d'*instincts* supposés héréditaires et caractéristiques de l'espèce. Selon Mc DOUGALL (1908) il y aurait plus de mille instincts chez l'homme. Mais Lloyd MORGAN (1984) réagit contre la méthode anecdotique et son anthropomorphisme ; il limite au maximum la « vie mentale » des animaux et tente

de concilier les données subjectives obtenues par la méthode introspective et les données objectives des comportements et des fonctions physiologiques.

c) *L'étude objective du comportement d'apprentissage*

Par le développement de méthodes d'études objectives du comportement animal et par l'analyse expérimentale de celui-ci, trois éminents chercheurs, THORNDIKE, PAVLOV et WATSON poseront les bases de ce qu'il est convenu d'appeler la « Théorie générale de l'apprentissage » (Learning Theory).

Dans son livre « Animal intelligence » (1898-1911), THORNDIKE dénie toute vie mentale aux animaux et adopte les thèses empiristes. Habile expérimentateur, il propose un programme d'étude de l'apprentissage animal et pour cela développe des « tests » comme sa célèbre « boîte à problème » (puzzle box) qui comporte une pédale d'ouverture de la porte par laquelle l'animal affamé doit sortir pour atteindre la nourriture. L'animal apprend à sortir de la cage en appuyant sur la pédale et si l'on porte le temps qu'il met en fonction du nombre de tentatives, on obtient une *courbe d'apprentissage*. Pour THORNDIKE, comme par la suite pour SKINNER, l'expérience de la récompense plante l'idée de l'acte (conditionnement opérant) et non l'inverse. Il suggère ensuite que l'association « d'un certain acte avec une certaine situation ressentie signifie que l'animal forme ou renforce des *connections* entre certaines cellules ». Théoricien de talent, THORNDIKE complète cette interprétation connectionniste de « Lois générales » de l'apprentissage. Suivant sa *Loi de l'effet* (law of effect) « plus grande est la satisfaction (ou l'inconfort), plus grand est le renforcement (ou l'affaiblissement) de la liaison ». L'apprentissage fait intervenir des *essais* et *erreurs* suivis d'une *sélection* fondée sur le plaisir-déplaisir. D'empiriste, THORNDIKE devient sélectionniste. La *Loi de l'exercice* (law of exercise) énonce que « l'usage renforce les connections, le non-usage les affaiblit ou entraîne l'oubli », ce qui, en dépit d'une apparente plausibilité, n'est pas toujours le cas (voir paragraphe f).

Ouvrètement organiciste et matérialiste comme THORNDIKE, PAVLOV aborde à 51 ans en 1900, les fonctions supérieures du cerveau après une longue carrière consacrée à la physiologie des glandes digestives. Dans l'introduction de ses « Leçons sur l'activité du cortex cérébral » qui résument l'ensemble de ses recherches sur ce thème (1926), il mentionne trois sources d'inspiration : 1) les travaux sur les *localisations* cérébrales de FRITSCH et HITZIG et de FERRIER ; 2) les travaux sur les *réflexes* de DESCARTES à SHERRINGTON et plus particulièrement ceux de SETCHENOV qui dès 1863 découvre l'inhibition des réflexes spinaux par le cortex cérébral et propose que « tous les actes de la vie consciente ou inconsciente sont des réflexes » ou des « chaînes de réflexes » ; 3) la *méthode expérimentale* de THORNDIKE. Pour PAVLOV « l'association des réflexes constitue la base fondamentale des activités ner-

veuses chez l'homme et chez l'animal ». Il existe donc dans la pensée de PAVLOV à la fois une composante rationaliste — les réflexes innés dont il fait dériver les instincts — et une composante empiriste — l'association ou « agrégation » de ces réflexes.

Le principal résultat de sa recherche est la description du *conditionnement* classique. Un chien auquel on présente de la poudre de viande salive systématiquement : la poudre de viande est un stimulus inconditionnel ; le tic-tac d'un métronome n'a pas spontanément cet effet mais s'il est présenté de manière répétée *avant* la poudre de viande il finit par déclencher, à lui seul, la salivation du chien : il est devenu stimulus conditionnel. Il y a création d'une association qui selon PAVLOV correspond à la formation d'une *liaison* entre deux points du cortex consécutive à la « coïncidence dans le temps » de leur excitation. Ce modèle connexionniste d'apprentissage se veut universel et substitut objectif de l'introspection que PAVLOV rejette délibérément.

Un semblable rejet de l'introspection se retrouve chez WATSON qui dénie également toute référence à la conscience, à l'activité mentale et ne retient, par souci d'extrême rigueur et de « parcimonie », que le *comportement* (behaviour). Sa doctrine, qualifiée de ce fait de behaviorisme, se limite aux relations causales pouvant exister entre stimulus et réponse, à la relation entrée-sortie des cybernéticiens. WATSON conserve de PAVLOV le schéma du conditionnement classique mais le dépouille de ses composantes connexionnistes et rationalistes. Le cerveau se réduit à une « boîte noire » qui perd également ses attributs « mentaux », même les plus caractéristiques de l'espèce humaine. La réaction aux excès empiristes du behaviorisme anglo-saxon ne se fit pas attendre. Elle vint d'Europe.

#### d) *L'Ethologie*

Issue de la psychologie comparée du XIX<sup>e</sup> siècle perpétuée par les zoologistes, l'éthologie acquiert ses lettres de noblesse avec TINBERGEN et LORENZ. Pour eux, la notion d'instinct est vide de sens, seules doivent être prises en considération l'observation et l'analyse des comportements propres à l'espèce, *dans la nature* ou dans des environnements semi-naturels reconstitués. Le comportement se compose d'*actes moteurs* invariants, adaptés et héréditaires ou « schèmes d'action fixes » (fixed action patterns) mis en opération par des « mécanismes innés de déclenchement » (innate releasing mechanisms) sensibles à des « stimuli signes » (sign stimuli). Les uns comme les autres sont déterminés par des centres cérébraux définis, sont propres à l'espèce et se développent indépendamment de la pratique individuelle. Seule exception à cette règle la mise en place d'une « empreinte » (prägung), pendant une période sensible du développement. L'empreinte diffère radicalement du conditionnement pavlovien par son caractère irréversible (sans extinction), par ses

traits supra-individuels ou catégoriels et par son acquisition antérieure aux réactions comportementales qu'elle oriente (comportement sexuel par exemple).

Les excès de ce programme rationaliste firent bien entendu l'objet de vives critiques. Celles de LEHRMAN (1953) paraissent les plus pertinentes. Selon lui, l'innéité de comportements même aussi simples que celui de picorer des grains chez le poulet est sujette à caution. Les expériences d'isolement permettent seulement de définir l'influence éventuelle *d'autres* organismes, en aucun cas de l'animal sur lui-même. D'autre part, des similitudes de comportements ne signifient pas nécessairement, comme le suppose LORENZ, une origine phylétique commune et donc des bases neurales identiques. Les critiques de LEHRMAN attirent l'attention sur une éventuelle « épigénèse » des comportements au cours du développement et sur l'identification précise de leurs bases neurales, un peu oubliées par les premiers éthologues. L'apport majeur de l'éthologie reste, néanmoins, que « l'apprentissage ne peut se développer sans guidage génétique » propre à l'espèce (voir MARLER et TERRACE, 1984).

e) *L'approche « cognitiviste » de l'apprentissage jusqu'à HEBB*

La réaction anti-empiriste de l'éthologie au behaviorisme classique se double d'une réaction d'un tout autre ordre qui, sous une certaine forme, pourrait rappeler le concept aristotélicien de « l'unité de l'âme ». Elle ne correspond, en aucune manière, à une tentative dualiste mais au souci de distinguer le réflexe conditionné pavlovien qualifié de comportement « *moléculaire* », d'autres entités qualifiées de « *molaires* » parce que se référant à un niveau d'intégration plus élevé. Déjà HELMHOLTZ, dès 1857, notait l'existence de constantes perceptuelles (comme par exemple la taille d'un homme quelle que soit sa distance à l'observateur) et les expliquait sur la base « d'inférences inconscientes ». Ces unités « mentales » acquises par apprentissage suivant un schéma empiriste interviendraient dans la résolution des problèmes de perception.

Sur le mode rationaliste les psychologues de la Gestalt postulent, au début du siècle, une reconnaissance globale de la forme par des structures mentales innées. Leurs recherches sur le comportement des anthropoïdes (gorille, chimpanzé) mettent en évidence des stratégies de résolution de problèmes (emploi d'un bâton pour atteindre une banane) (KÖHLER, 1917 ; YERKES, 1916) difficiles à expliquer sur la base du conditionnement classique. TOLMAN, enfin, dans « *Purposive behavior in animals and men* » et dans « *Cognitive maps in rats and men* » s'oppose de manière radicale à la doctrine du renforcement par le postulat que tout comportement appris est le produit de *l'intention* de l'animal et de la *connaissance* qu'il a du monde extérieur. Pour lui, tout comportement intentionnel fait appel à un état mental particulier ou *anticipation* (« *expectation* » en anglais) qui précède l'acte et persiste jusqu'à l'achève-

ment de celui-ci. L'anticipation qui porte, par exemple sur la distance, ou le circuit, que le rat aura à parcourir pour atteindre sa nourriture, se construit dans le cerveau du rat à partir d'objets ou de situations perçues, mémorisées ou inférées à partir d'expériences antérieures. L'apprentissage consisterait, dans ces conditions, à la mise en place stable de ces anticipations, ou « représentations » (Lloyd MORGAN) sans qu'intervienne nécessairement une récompense immédiate. Celles-ci participeraient à la formation de « cartes mentales » de l'environnement, à l'association « neutre » de stimuli et s'enchaîneraient même en raisonnements.

HEBB dans un texte fondamental de 1949, « The organisation of behavior » donne aux spéculations de Tolman une base concrète lorsqu'il postule l'existence « d'assemblées cellulaires » qui se forment à la suite de la stimulation répétée de récepteurs sensoriels qui peuvent « agir brièvement comme un système fermé après que la stimulation a cessé » et « constituent l'instance la plus simple d'un processus de représentation (image ou idée) ». Délibérément empiriste HEBB propose un mécanisme cellulaire de genèse de l'assemblée consécutif à la stimulation sensorielle : « quand l'axone d'une cellule A est suffisamment proche pour exciter une cellule B et, de manière répétée et persistante, prend part à sa décharge un processus de croissance ou changement métabolique a lieu dans l'une ou dans les deux cellules de telle sorte que l'efficacité de A à contribuer à la décharge de B s'accroît ». En d'autres termes, l'association fonctionnelle entre neurones requiert : 1) le « fait anatomique de convergence des fibres nerveuses » et 2) la synchronie de décharge de 2 ou 3 axones convergents. Un mécanisme « moléculaire » proche du schéma pavlovien sert à la formation d'une assemblée « molaire » de neurones.

#### e) *Théories sélectives modernes de l'apprentissage*

Au cours des 20 dernières années, les sciences de l'apprentissage vont être marquées, en plus du progrès général des Neurosciences et de l'informatique, par des apports théoriques venus de l'immunologie, de la biologie moléculaire et de la physique.

Dans un article désormais classique intitulé « Antibodies and learning sélection versus instruction », JERNE suggère, dès 1967, d'étendre au système nerveux les modèles sélectifs démontrés exacts dans le cas de la synthèse des anticorps. Dans le système nerveux, selon lui, « chaque individu (en particulier chez l'homme) montre une plasticité de l'aptitude à apprendre qui ressemble au total de tous les instincts développés phylogénétiquement ». « L'apprentissage est fondé sur la *diversité* d'une partie de l'ADN ou sur la plasticité de sa traduction en protéine qui contrôle ensuite le réseau synaptique effectif », lui-même substrat des « instincts ». Et JERNE écrit

« Je ne serais pas surpris que l'ADN se trouve engagé dans l'apprentissage et j'envisage que la production par une cellule neuronale de certaines protéines que j'appelle « synapto-corps » (*synaptobodies*, par analogie avec antibodies) permettrait à cette cellule d'augmenter ou de déprimer certaines de ses synapses ou d'en développer d'autres ». JERNE toutefois oublie que la sélection d'un anticorps joue sur la prolifération différentielle du lymphocyte portant la recombinaison génique adéquate alors que, chez l'homme, les neurones ont pratiquement cessé de se diviser lorsque l'apprentissage a lieu.

CHANGEUX, COURRÈGE et DANCHIN (1973-1976) proposent que la sélection porte, non pas sur des « variations » géniques, mais sur des combinaisons de synapses et, de ce fait, intervienne comme facteur de régulation d'expression génique ou encore *d'épigénèse*. Selon eux une « enveloppe génétique » déterminerait les règles de prolifération, différenciation, croissance et stabilisation des neurones et synapses au cours du développement. A un stade « sensible » de celui-ci, la connectivité atteindrait un maximum et, par voie de conséquence, également sa diversité. L'activité du réseau (spontanée et/ou évoquée) stabiliserait sélectivement certaines combinaisons synaptiques tandis que les autres régresseraient. La formalisation mathématique de ce modèle darwiniste conduit à l'énoncé du théorème dit de « variabilité » suivant lequel une même relation entrée-sortie peut être obtenue, après apprentissage, par stabilisation de réseaux connexionnels distincts.

Edelman en 1979 étend le modèle darwiniste, non plus seulement au développement ni même à l'apprentissage mais aux fonctions supérieures du cerveau. Selon lui, l'unité de fonction est un « groupe » de 50 à 10 000 neurones actifs connectés d'une grande variété de manières. Un répertoire primaire est préspecifié au cours du développement. La sélection met en jeu une fonction de reconnaissance avec seuil et retient parmi les combinaisons du répertoire primaire certaines d'entr'elles avec une « probabilité » de recrutement ultérieur plus élevée pour une distribution donnée de signaux d'entrée.

HEIDMANN, HEIDMANN et CHANGEUX (1984) ont proposé un modèle d'apprentissage par sélection qui porte sur des assemblées coopératives de neurones actifs (objets mentaux). La description formelle de ces états d'activité fait appel aux méthodes de la mécanique statistique telles qu'elles ont été employées par LITTLE (1975) [voir également HOPFIELD (1982) ou PERETTO (1983)] et inclut la règle de HEBB suivant laquelle l'efficacité synaptique change lorsque les activités pré- et post-synaptiques coïncident dans le temps. Le modèle postule que l'interaction avec le monde extérieur par le truchement d'un « percept » conduit à la sélection par « résonance » d'une parmi un grand nombre de pré-représentations variables dans le temps et dans l'espace.

### III. RÉCEPTEURS ALLOSTÉRIQUES ET MODÈLES MOLÉCULAIRES D'APPRENTISSAGE AU NIVEAU POSTSYNAPTIQUE

Les mécanismes fondamentaux de l'apprentissage peuvent être recherchés à plusieurs niveaux d'organisation : 1) au niveau *molaire*, celui des assemblées coopératives de neurones (HEBB, HEIDMANN *et coll.*) voire de quelques neurones « cardinaux » (BARLOW) ayant sous leur autorité des populations importantes de neurones ; 2) au niveau *cellulaire*, celui du nombre de neurones et de leurs connexions, de l'efficacité des synapses qu'ils reçoivent et qu'ils établissent, ainsi que de l'aptitude à engendrer des impulsions électriques ; 3) au niveau *moléculaire*, sensu stricto, celui des protéines régulatrices susceptibles d'intégrer *plusieurs* signaux de communication dans le temps et dans l'espace.

Le récepteur de l'acétylcholine offre un exemple, particulier certes, mais très bien connu, de protéine allostérique susceptible de servir à l'élaboration de modèles élémentaires d'apprentissage au niveau postsynaptique. Sous sa forme légère, de masse moléculaire 300 000, le récepteur se compose de 4 chaînes distinctes assemblées en pentamère hétérologue  $\alpha_2 \beta \gamma \delta$  et contient le canal ionique ainsi que tous les éléments de structure nécessaires à la régulation de son ouverture. Les sites primaires de liaison de l'acétylcholine et des toxines  $\alpha$  de venin de serpent sont portés, au moins pour partie, par les chaînes  $\alpha$ . La molécule fixe également des effecteurs allostériques : les bloquants non-compétitifs. Ceux-ci interfèrent avec la translocation ionique au niveau de sites distincts des précédents, supposés localisés soit dans l'axe de pseudo-symétrie de la molécule (site unique de haute affinité) soit à l'interface récepteur-lipide (sites multiples de faible affinité). Les ions calcium se lient aussi à la molécule par une soixantaine de sites dont 4 à 12 sont déplacés par l'acétylcholine.

Les enregistrements électrophysiologiques à haute résolution (patch clamp) et les cinétiques chimiques de liaison rapide d'agonistes ou de bloquants non-compétitifs démontrent l'interconversion de la molécule de récepteur entre plusieurs états conformationnels discrets dont certains sont accessibles de manière spontanée en l'absence d'agoniste. Les principaux états distingués sont les états de repos (R), actif (A), intermédiaire (I) et désensibilisé (D). Le canal ionique n'est ouvert que dans l'état A et l'affinité pour l'acétylcholine s'accroît de  $R \rightarrow A \rightarrow I \rightarrow D$ . La transition vers A est rapide (micro à milliseconde), celles vers I et D respectivement plus lente (10-100 millisecondes) et très lente (secondes-minutes). Les effecteurs stériques et allostériques du récepteurs affectent ces transitions : l'acétylcholine et certains effecteurs compétitifs stabilisent à l'équilibre l'état D, les ions  $Ca^{++}$  accélèrent la transition vers les états I et D, certains bloquants non compétitifs (triméthi-soquin, prilocaïne) stabilisent l'état D mais pas tous (histrionicotoxin) ; enfin,

les champs électriques affectent les cinétiques de désensibilisation (l'hyperpolarisation accélère, la dépolarisation ralentit les transitions vers les états I et D).

L'existence de ces effets suggère qu'une régulation de « second ordre » intervient dans l'ouverture du canal ionique par l'acétylcholine. La présence de *plusieurs* sites distincts sur la même molécule permet une convergence topologique, l'échelle de temps, *lente*, des transitions introduit des contraintes temporelles et assure l'intégration. Plusieurs signaux auxquels la molécule de récepteur est sensible (champs électriques,  $Ca^{++}$ ) peuvent dès lors servir « d'indicateurs d'activité » des synapses voisines et bien entendu du neurone postsynaptique lui-même. Le modèle proposé (HEIDMANN et CHANGEUX, 1982, CHANGEUX et HEIDMANN, 1984) tire partie de l'existence de protéines allostériques transmembranaires (récepteurs de neurotransmetteurs, canaux ioniques...) susceptibles d'exister sous au moins deux états d'activité (ouverture d'un canal ionique ou activité enzymatique) distincts et possédant une localisation subcellulaire fixe. Le ou les neurotransmetteurs présents, ainsi que les divers signaux physiologiques produits au voisinage du site postsynaptique considéré, règlent l'équilibre conformationnel entre ces deux états et, de ce fait, l'efficacité de la réponse biologique produite localement par l'effecteur considéré. Le modèle formalisé a donné lieu à des simulations sur ordinateur de régulation *homosynaptique*, par stabilisation différentielle de l'état R (facilitation) ou de l'état D (dépression) par l'effecteur libéré par la synapse considérée. Des modèles de régulation *hétérosynaptique* faisant intervenir la stabilisation croisée du récepteur d'une synapse par les signaux physiologiques issus d'autres synapses ont également été traités. Le schéma du « conditionnement classique » apparaît comme un cas particulier de régulation hétérosynaptique où la coïncidence dans le temps de deux signaux convergents sur le même état allostérique crée un « effet synergique » au niveau de la transition vers cet état. Ce modèle moléculaire peut servir à établir des « liens associatifs » entre neurones tant sur le mode empiriste que sur le mode sélectif. Dans ce dernier cas, l'activité spontanée du neurone postsynaptique, composante essentielle des pré-représentations, intervient dans la régulation de l'équilibre allostérique. Des conditions de « résonance » peuvent alors être définies.

Les prédictions du modèle ont été comparées aux données de l'expérience dans deux situations expérimentales particulièrement favorables : la jonction nerf-muscle et la cellule de Purkinje du cervelet. A la jonction neuromusculaire de grenouille MAGLEBY et PALLOTTA (1981) se sont efforcés de mettre en évidence une intervention de la désensibilisation du récepteur cholinergique lors de la régulation d'efficacité de la jonction déclenchée par une stimulation répétitive de la synapse. Une dépression postsynaptique de ce type a effectivement lieu lorsque l'acétylcholinestérase est bloquée et le nerf moteur stimulé à 10-33 HZ. Elle a également lieu en l'absence d'inhibiteurs de



l'estérase dans des conditions très particulières : application de 300 à 500 paires de stimuli séparées par moins de 30 millisecondes. Comme le prévoit le modèle, l'hyperpolarisation de la membrane postsynaptique abolit cette dépression.

Sur le cervelet, ITO, SAKURAI et TONGROACH (1982) ont étudié les composantes cellulaires du réflexe vestibulo-oculaire chez le lapin et tenté d'identifier la (ou les) cible(s) du changement de gain adaptatif du réflexe. La cellule de Purkinje, on le sait établit deux catégories principales de synapses : d'une part, avec les fibres parallèles, axones des cellules de grains sur lesquelles aboutissent les fibres moussues ; d'autre part, avec les fibres grimpantes. Dans le système expérimental considéré, les fibres moussues sont stimulées via le nerf vestibulaire (issu de l'oreille interne) et les fibres grimpantes via l'olive inférieure. Seules les réponses simples (potentiel d'action unique) déclanchées par la voie des fibres moussues sont enregistrées. L'expérience consiste à analyser l'effet de la stimulation conjointe pendant 25 secondes des fibres grimpantes (4 par seconde) et des fibres moussues (20 par seconde) sur la réponse simple. Le résultat est clair : l'index de réponse diminue, transitoirement pendant une dizaine de minutes (de 6 à 83 % suivant les cellules). Cette dépression de l'efficacité de la synapse fibre parallèle — cellule de Purkinje peut être également obtenue en remplaçant la stimulation des fibres moussues par l'application répétée de glutamate, neurotransmetteur putatif des fibres parallèles. Dans ces conditions, la réponse au glutamate se « désensibilise ». Un mécanisme plausible pour l'effet de « synergie » des deux stimulations conjointes est que l'activité des fibres grimpantes provoque une entrée de  $Ca^{++}$  dans l'arborisation de la cellule de Purkinje qui accélère la transition du récepteur du glutamate vers un état désensibilisé. Bien entendu, une interprétation de ce type est en accord avec le modèle proposé.

#### IV. RECHERCHES SUR LES MODÈLES CELLULAIRES D'APPRENTISSAGE CHEZ L'APLYSIE

L'Aplysie, ou limace de mer, se prête aux recherches sur l'apprentissage pour plusieurs raisons : 1) La simplicité de son système nerveux : 5 paires de ganglion (4 céphaliques, 1 abdominal) totalisant environ 20 000 neurones. 2) La présence de neurones et d'agrégats (clusters) de neurones *identifiables* ; certains neurones de dimensions géantes (soma  $\sim$  1 mm) (environ 55 par ganglion abdominal) sont faciles à repérer et se retrouvent d'un individu à l'autre à la même position dans le ganglion, présentent la même distribution de décharges spontanées, la même carte de sensibilité aux neurotransmetteurs, la même synthèse de neurotransmetteur et la même connectivité. 3) L'existence de comportements élémentaires dont les bases neurales peuvent être recherchées au niveau de neurones, ou d'agrégats de neurones, identifiables. Développé

et mis au point par ARVANITAKI (1942), TAUC, GERSHENFELD et leurs collaborateurs vers les années 60 en France, ce système a fait l'objet de recherches systématiques sur l'apprentissage depuis une vingtaine d'années dans le laboratoire de KANDEL à l'Université Columbia.

KANDEL distingue 4 catégories d'unités de comportement chez l'Aplysie : les *actes réflexes*, comme la rétraction du siphon et de la branchie qu'il caractérise par une réponse graduée et sujette à l'apprentissage ; les *actes fixes* de tout-ou-rien et résistants à l'apprentissage, comme la libération d'encre ; les *comportement complexes*, enchaînements d'actes moteurs fixes comme la locomotion ou l'alimentation ; enfin, les *comportements supérieurs* faisant intervenir une interaction sociale comme l'accouplement.

Le réflexe de rétraction de la branchie ou du siphon est déclenché par la stimulation mécanique (jet d'eau) de la paroi du siphon. Il engage des agrégats de neurones sensoriels et des neurones moteurs identifiés du ganglion abdominal (par exemple L 7) dont l'activité unitaire peut être mise en relation directement avec le déclenchement et l'actualisation du réflexe.

Le réflexe branchial fait l'objet d'une régulation *homosynaptique*. La répétition de la stimulation du siphon entraîne une diminution d'amplitude de la réponse ou *habituation*. Celle-ci ne résulte ni d'une modification de la réponse des neurones sensoriels ni de celle des neurotransmetteurs mais d'une diminution d'efficacité de la (ou des) synapse(s) sensori-motrice(s). L'effet est strictement présynaptique : il résulte d'une réduction du nombre de quanta libérés sans changement de taille de la réponse élémentaire à un quantum de transmetteur. L'enregistrement du potentiel d'action dans le neurone sensoriel dont la terminaison axonale est modifiée révèle un raccourcissement de celui-ci (en présence de tétraéthyl ammonium, bloquant du canal  $K^+$ ). Ce raccourcissement est, selon KANDEL *et coll.*, dû à une diminution des courants calcium entrant, qui elle-même entraînerait une réduction du neurotransmetteur libéré au niveau de la terminaison.

L'habituation du réflexe branchial fait l'objet d'une extinction spontanée qui peut être accélérée de manière considérable par la stimulation de la tête de l'animal. Cette *déshabitude* fait intervenir une autre catégorie de synapses, issues d'interneurones (L 28, L 29) eux-mêmes en contact avec les neurones sensoriels de la tête. Ces synapses se terminent — vraisemblablement — sur les terminaisons sensori-motrices « habituelles » et ont pour effet d'accroître le nombre de quanta libérés en augmentant l'entrée de calcium. La régulation d'efficacité de la synapse sensori-motrice se trouve donc commandée par l'entrée de  $Ca^{++}$ .

L'effet de déshabitude — ou de facilitation hétérosynaptique — peut être simulé par l'application de sérotonine ou par l'injection d'AMP cyclique dans le neurone sensoriel. L'AMP cyclique peut lui-même être remplacé par

la sous-unité catalytique de la protéine kinase AMP cyclique-dépendante et l'injection d'un inhibiteur spécifique de la protéine kinase dans le neurone sensoriel a l'effet opposé. Le schéma proposé par KANDEL est donc le suivant :  
sérotonine → accroissement d'AMP cyclique → activation protéine kinase → augmentation des courants  $Ca^{++}$  → accroissement de libération du neurotransmetteur.

Le substrat de la protéine kinase AMP cyclique dépendante est, selon KANDEL, une population particulière de canaux  $K^+$  responsables d'un courant particulier appelé courant S. Des enregistrements de canaux uniques, sous voltage imposé à partir de fragments de membrane isolés (patch clamp), par SIEGELBAUM et collaborateurs montre en effet que le *nombre* de ces canaux diminue soit par stimulation de l'adénylate cyclase sérotonine-sensible soit, *in vitro*, par l'addition de kinase.

KANDEL et ses collaborateurs ont étendu cette analyse à une situation expérimentale qui *rappelle* le conditionnement pavlovien classique. Le stimulus conditionnel est une stimulation tactile modérée du siphon qui provoque une rétraction faible de celui-ci. Le stimulus inconditionnel est, quant à lui, la stimulation forte de la queue qui entraîne une rétraction *massive* du siphon et de la branchie. L'appariement de ces deux modes de stimulation s'accompagne d'un accroissement d'amplitude de la réponse conditionnelle d'un facteur 3 environ. L'effet de l'appariement se réduit à un allongement du potentiel d'action dans le neurone sensoriel qui lui-même entraîne une augmentation de la libération de transmetteur et par là de l'amplitude de la réponse.

Le modèle moléculaire proposé par KANDEL pour rendre compte de l'effet de coïncidence dans le temps des stimuli conditionnels et inconditionnels est le suivant. La synapse de l'hypothétique interneurone à sérotonine avec l'axone de la synapse sensorimotrice serait la cible de l'effet. L'adénylate cyclase sérotonine-sensible verrait son activité accrue par la coïncidence temporelle de la libération de sérotonine et du potentiel d'action dans l'axone du neurone sensoriel. Cet accroissement d'activité résulterait de l'entrée de calcium associée au potentiel d'action axonal. Le complexe récepteur-cyclase, à lui seul, intègrerait, à la fois dans l'espace et dans le temps, les signaux convergents venus de l'interneurone (inconditionnel) et du neurone sensoriel (conditionnel). Ce schéma est, au moins sur le plan formel, en accord avec le modèle de régulation allostérique de HEIDMANN et CHANGEUX (1982).

Suivant ce schéma, encore très largement interprétatif, l'étape d'apprentissage proprement dit, qui satisfait aux exigences de convergence topologique et de coïncidence temporelle, se situe au niveau postsynaptique d'une synapse axono-axonale. La régulation de libération du neurotransmetteur qui en résulte est secondaire et constitue, en quelque sorte, une étape de *lecture* (read out) de l'apprentissage initial.

Le modèle cellulaire d'apprentissage étudié par KANDEL et ses collaborateurs a le mérite de s'articuler autour de mécanismes moléculaires simples. Ceux-ci (intervention d'AMP cyclique, de protéines kinases...) n'ont pas nécessairement la généralité espérée. D'autre part, l'hypothétique interneurone à sérotonine n'a toujours pas été identifié. D'autres modes de régulation pourraient naturellement intervenir avec des systèmes différents (cervelet, hippocampe...). D'autre part, le schéma proposé suit strictement le mode empiriste. Enfin, il n'est que très indirectement relié au réflexe conditionné pavlovien du fait que le conditionnement n'entraîne pas de changement qualitatif mais seulement un changement quantitatif de la réponse.

J.-P. C.

### SÉMINAIRES

#### *Intelligence artificielle et fonctions naturelles du cerveau*

- 18 mars, S. ZÉKI : Construction de l'image visuelle par l'écorce cérébrale.
- 25 mars, E. BIENENSTOCK : Une approche topologique de la représentation des connaissances dans le système nerveux.
- 15 avril, J.F. MICHON : Modèles d'apprentissage par sélection.
- 22 avril, J. MEHLER : Analyse en temps réel de la perception et de la compréhension du langage chez l'adulte.
- 29 avril, M. IMBERT : L'image cérébrale : localisation et identification.
- 6 mai, D. KAYSER : Divers modes de représentations des connaissances en informatique.
- 13 mai, R. THOM : Intelligence et affectivité.
- 20 mai, D. DENNET : The frame problem of artificial intelligence.
- 3 juin, V. BRAITENBERG : Two views of the cortex : diffuse connections and specific wiring.

### COMPTE RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

Au cours des douze derniers mois, la recherche a été poursuivie dans notre laboratoire autour de cinq thèmes principaux :

1. La structure du récepteur de l'acétylcholine de *Torpedo marmorata*, et plus particulièrement, le repliement tri-dimensionnel et l'organisation transmembranaire de ses chaînes polypeptidiques.

2. La génétique moléculaire des protéines de l'organe électrique, et en particulier le clonage et la séquence d'ADNc codant pour la créatine kinase spécifique du muscle.

3. La modélisation théorique de l'apprentissage sur la base des propriétés allostériques du récepteur de l'acétylcholine.

4. L'évolution du récepteur de l'acétylcholine au cours de la formation de la synapse cholinergique et de sa maturation.

5. L'identification, la purification et la régulation d'un facteur d'extension des neurites agissant sur les neurones spinaux et produit par les cellules musculaires chez le poulet.

## I. STRUCTURE DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE

(J. GIRAUDAT, M. DENNIS, non publié)

L'unité fonctionnelle la plus élémentaire du récepteur de l'acétylcholine est l'oligomère  $\alpha_2 \beta \gamma \delta$  ou Forme Légère de masse moléculaire approximative 290 000 daltons (REYNOLDS et KARLIN, 1978, revue CHANGEUX *et coll.*, 1984). La molécule existe aussi sous une Forme Lourde qui résulte de l'association, de deux Formes Légères par un pont disulfure entre chaînes  $\delta$  (RAFTERY *et coll.*, 1972, revue CHANGEUX *et coll.*, 1984) et, au sein du dimère, les deux formes légères associées peuvent interagir de manière coopérative (SCHINDLER *et coll.*, 1984).

Les ADNc codant pour les quatre chaînes qui composent la molécule de récepteur ont été clonés et séquencés chez *T. californica* (BALLIVET *et coll.*, 1982 ; NODA *et coll.*, 1982, 1983 ab ; CLAUDIO *et coll.*, 1983) et chez *T. marmorata* pour la chaîne  $\alpha$  (GIRAUDAT *et coll.*, 1982 ; SUMIKAWA *et coll.*, 1982 ; DEVILLERS-THIÉRY *et coll.*, 1983). Les quatre sous-unités présentent des homologies de séquences frappantes (RAFTERY *et coll.*, 1980 ; NODA *et coll.*, 1983 b) et une distribution similaire des acides aminés hydrophiles et hydrophobes, ce qui suggère que toutes les chaînes possèdent une structure tertiaire semblable (NODA *et coll.*, 1983). Des modèles détaillés de cette organisation transmembranaire ont été proposés (CLAUDIO *et coll.*, 1983 ; DEVILLERS-THIÉRY *et coll.*, 1983, NODA *et coll.*, 1983 b, FINER-MOORE et STROUD, 1984 ; GUY, 1984). Ils présentent les points suivants en commun :

1) l'orientation vers la face synaptique du grand domaine hydrophile  $\text{NH}_2$  terminal ;

2) l'orientation vers la face cytoplasmique du petit domaine hydrophile ;

3) l'identification des 4 segments hydrophobes à des hélices  $\alpha$  transmembranaires.

Les différences principales entre modèles portent sur la présence (FINER-MOORE et STROUD, 1983 ; GUY, 1984), ou l'absence, d'une hélice amphipatique transmembranaire supplémentaire, ce qui oriente la séquence des acides aminés COOH terminaux en direction de la fente synaptique (ou vers le cytoplasme).

*Cette année*, plusieurs aspects de ces modèles d'organisation transmembranaire ont été mis à l'épreuve de l'expérience par le marquage de sites spécifiques à l'aide de sondes covalentes radioactives suivie de l'identification des peptides marqués.

a) Le site récepteur de l'acétylcholine a été marqué sur la protéine native (non réduite) par un dérivé photosensible du p-(triméthyl ammonium) benzènediazonium fluoroborate (CHANGEUX *et coll.*, 1967 ; WIELAND *et coll.*, 1979) puis la chaîne  $\alpha$  a été purifiée, clivée par le bromure de cyanogène et le peptide marqué purifié. Comme on s'y attendait, le peptide marqué fait partie du grand domaine hydrophile  $\text{NH}_2$ - terminal. Il contient, d'autre part, les résidus cysteinyl 192 et 193 que le réactif d'affinité MPTA marque après réduction du récepteur par le dithiothréitol (KAO *et coll.*, 1984) (M. DENNIS et J. GIRAUDAT non publié).

b) Les bloquants non compétitifs de la réponse de perméabilité se lient, de manière privilégiée, à un site de haute affinité sensible à l'histrionicotoxine et présent à un seul exemplaire par Forme Légère du récepteur (revue HEIDMANN *et coll.*, 1983). Dans les conditions où elle occupe ce site, la chlorpromazine  $^3\text{H}$  marque les quatre sous-unités, ce qui suggère une localisation de ce site dans l'axe de pseudo-symétrie de l'oligomère (revue CHANGEUX *et coll.*, 1984). Le mélange rapide de fragments de membrane riches en récepteur avec des agonistes cholinergiques accélère fortement la liaison de chlorpromazine  $^3\text{H}$  (HEIDMANN et CHANGEUX, 1984), en accord avec l'hypothèse que ce site fait partie, ou est directement en relation, avec le canal ionique.

Le peptide marqué par la chlorpromazine  $^3\text{H}$  sur la chaîne  $\delta$  a été isolé et purifié. Il n'est pas éliminé par clivage trypsique du peptide COOH terminal de 8000 daltons (WENNOGLE *et coll.*, 1981) et présente un caractère hydrophobe marqué. Il a été provisoirement assigné au fragment peptidique qui inclut les hélices  $\alpha$  transmembranaires hypothétiques I, II et III. L'identification de sa séquence devrait permettre de le placer de manière définitive, sur la séquence complète de la chaîne  $\delta$  (J. GIRAUDAT et M. DENNIS non publié).

c) Les domaines des sous-unités qui sont en contact avec la phase lipidique ont été marqués sur les fragments de membranes riches en récepteur par deux dérivés de phosphatidylcholine radioactif (GIRAUDAT *et coll.*, 1985). Ces composés portent un groupe aryl-azido photoréactif, soit au niveau de la

tête polaire lipidique (PCI), soit à l'extrémité de la chaîne aliphatique (PCII), ce qui permet de marquer les parties de la protéine en contact respectivement avec les régions superficielles et profondes de la double couche lipidique (BISSEON et MONTECUCCO, 1981). Des différences de séquence ont été reconnues entre les deux espèces de Torpille les plus étudiées, *T. marmorata* et *T. californica* [6 permutations d'acides aminés dans le cas de la chaîne  $\alpha$  (DEVILLERS-THIÉRY *et coll.*, 1983)] et mises à contribution pour l'identification des peptides marqués. La distribution des peptides marqués par les composés PCI et PCII a été comparée chez les deux espèces de Torpille. Les quatre sous-unités de *T. marmorata* et *T. californica* réagissent avec les marqueurs PCI et PCII et sont donc exposées à la phase lipidique. Les ligands connus pour stabiliser différentes conformations du récepteur (agonistes nicotiniques, toxines  $\alpha$  de venin de serpent, bloquants non compétitifs) n'entraînent aucun changement significatif de la distribution du marquage. La protéine 43 000  $v_1$  associée au récepteur ne réagit pas avec l'un ou l'autre de ces marqueurs.

Par contre, une forte différence de marquage se manifeste au niveau de la chaîne  $\alpha$  lorsque le marqueur superficiel PCI est utilisé. Avec *T. marmorata* le marquage est environ 5 fois plus élevé qu'avec *T. californica*. La différence persiste après purification des récepteurs marqués. Cette différence est strictement limitée au peptide tryptique COOH terminal de 8 000 daltons identifié par WENNGLE *et coll.* (1981). La seule permutation d'acide aminé notée dans cette région sur les séquences complètes des chaînes  $\alpha$  des deux espèces est la substitution de la cystéine 424 de *T. marmorata* par la sérine 424 de *T. californica*. Chez *T. marmorata*, la majorité du PCI est donc liée à la cystéine 424. Le segment hydrophobe auquel cette cystéine appartient, l'hypothétique hélice  $\alpha$  transmembranaire IV, est donc vraisemblablement enfoui dans la membrane et exposé aux lipides.

Les cystéines 412 et 418 de la même hélice ne sont pas marqués avec la même intensité que la cystéine 424. En accord avec le modèle de POPOT et CHANGEUX (1984), ces groupes cystéinyles sont vraisemblablement localisés sur « la face cachée » de l'hélice  $\alpha$  IV et ne se trouvent pas directement en contact avec la double couche lipidique mais vraisemblablement avec des régions polypeptidiques de la molécule de récepteur.

## II. CLONAGE ET SÉQUENCE NUCLÉOTIDIQUE COMPLÈTE DE L'ADNc CODANT POUR LA CRÉATINE KINASE SPÉCIFIQUE DU MUSCLE

(GIRAUDAT *et coll.*, 1984)

Au cours des dernières années beaucoup d'efforts ont été consacrés dans ce laboratoire à l'étude des protéines spécifiques de l'organe électrique par

les méthodes de la génétique moléculaire et des banques d'ADNc ont été construites à partir de l'organe électrique de *T. marmorata*. A partir de ces banques, des clones ADNc codant pour la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de l'acétylcholine ont été isolés (GIRAUDAT *et coll.*, 1982, DEVILLERS-THIÉRY *et coll.*, 1983). L'organe électrique contient aussi un ensemble de protéines, appelées  $v$ , qui adhèrent plus ou moins étroitement aux fragments de membrane riches en récepteur. L'une d'entre elles, la protéine 43 000 (ou  $v_1$ ) se lie de manière très forte à ces fragments de membrane (SOBEL *et coll.*, 1977, 1978 ; NGHIÊM *et coll.*, 1983). Parmi les protéines qui se lient de manière plus faible ont été identifiées la créatine kinase (GYSIN *et coll.*, 1983 ; BARRANTES *et coll.*, 1983) (ou  $v_2$ ) et l'actine cytoplasmique (GYSIN *et coll.*, 1981) (ou  $v_3$ ).

Cette année, des séquences d'ADNc codant pour la créatine kinase spécifique du muscle ont été isolées (GIRAUDAT *et coll.*, 1984). Les clones ont d'abord été sélectionnés par hybridation différentielle *in situ* sur la base de leur appartenance spécifique à l'organe électrique (GIRAUDAT *et coll.*, 1982). Les clones retenus ont ensuite été caractérisés par hybridation-sélection positive de l'ARNm. Le produit de translation *in vitro* de l'ARNm sélectionné donne une bande polypeptidique unique de 43 000 daltons environ sur gels SDS à une dimension et celle-ci comigre avec la protéine  $v_2$  sur gels à deux dimensions. Elle est immunoprécipitée par des anticorps dirigés contre la créatine kinase du muscle de poulet (PERRIARD *et coll.*, 1978). Cependant, les anticorps utilisés ne distinguent pas, chez la Torpille, entre les créatines kinases du cerveau et du muscle. Cette distinction a été établie en montrant que : 1) le produit de traduction *in vitro* de l'ARNm sélectionné comigre avec la créatine kinase du muscle, mais pas avec celle du cerveau (qui est plus acide) ; 2) que les insertions d'ADNc hybrident à des espèces d'ARNm présents dans le muscle de Torpille adulte mais pas dans son cerveau. Ces clones codent donc pour la créatine kinase spécifique du muscle.

La séquence complète de l'ARNm a été établie à partir d'un des clones à l'exception des 78 nucléotides de la séquence 5' terminale de l'ARNm qui ont été identifiés par une méthode d'extension spécifique (ULBRICH *et coll.*, 1983). La séquence des acides aminés a été ensuite déduite et analysée. La composition en acides aminés est pratiquement identique à celle déterminée expérimentalement pour la protéine  $v_2$  purifiée à partir de *T. californica* (GYSIN *et coll.*, 1983). D'autre part, la séquence complète inclut, des acides aminés 275 à 291, la séquence établie précédemment par dégradation chimique d'un peptide contenant la cystéine du site actif de la créatine kinase du muscle de lapin (ATHERTON *et coll.*, 1970). Egalement, les acides aminés 379 et 380 de la séquence de Torpille (glutamine et lysine) sont identiques aux acides aminés COOH-terminaux connus de la créatine kinase du muscle de lapin (OLSON et KUBY, 1964).



### III. RÉCEPTEURS ALLOSTÉRIQUES CÉRÉBRAUX ET THÉORIES DE L'APPRENTISSAGE

(HEIDMANN *et coll.*, 1984 ; CHANGEUX et HEIDMANN, 1985)

Sur la base des propriétés allostériques bien établies du récepteur de l'acétylcholine — et qui peuvent, en toute légitimité, être étendues aux récepteurs du système nerveux central liés à un canal ionique — a été proposé (HEIDMANN et CHANGEUX, 1982) un « modèle d'apprentissage à court terme » au niveau moléculaire. Le postulat de base de ce modèle est que le récepteur postsynaptique peut exister sous au moins deux états en équilibre réversible : un (par exemple A) *susceptible* à l'ouverture du canal (activation par l'agoniste), l'autre *réfractaire* à l'activation ou désensibilisé (I). Le rapport des deux états (A/I) détermine l'amplitude de la réponse postsynaptique et donc « l'efficacité » de la synapse à provoquer l'apparition d'un potentiel d'action dans la cellule postsynaptique. Ce rapport peut également être réglé par des « effecteurs allostériques » tels que le potentiel de membrane (TAKEYASU *et coll.*, 1983) ou des ligands comme les neurotransmetteurs (sur la face synaptique), les ions  $Ca^{++}$  ou les nucléotides cycliques (sur la face cytoplasmique) références CHANGEUX *et coll.*, 1984) qui vont « informer » la synapse considérée de l'état d'activité des synapses qui aboutissent sur la même cellule postsynaptique.

*Cette année*, les propriétés de ce modèle ont été analysées en détail et diverses situations expérimentales simulées sur ordinateur et comparées aux données expérimentales (CHANGEUX et HEIDMANN, 1985). Les régulations d'efficacité d'une synapse par son propre état d'activité (régulation homosynaptique) et par celui des synapses voisines (régulation hétérosynaptique) sont prises en compte par le modèle et peuvent être appliquées respectivement à la désensibilisation spontanée de la jonction neuromusculaire (MAGLEBY et PALLOTTA) ou à la potentiation à long terme des synapses hippocampiques (ANDERSEN) ainsi qu'au « conditionnement classique » mis en évidence chez l'Aplysie par KANDEL ou dans le cortex cérébral par BARANYI et FEHER. Les constantes de vitesse de la transition réversible  $A \rightleftharpoons I$  et les relations temporelles d'activité de synapses voisines déterminent, dans ces conditions, la durée du changement d'efficacité synaptique. Le modèle rend compte de la règle de HEBB d'« association » et en particulier des schémas simples du conditionnement classique.

En parallèle, le modèle « local » d'apprentissage à court terme a été étendu aux grands ensembles coopératifs de neurones et un modèle d'« apprentissage par sélection » proposé. Ce modèle postule, en particulier, que la mise en mémoire d'activités corrélées de neurones dans un réseau résulte de la coïncidence par « résonance » entre l'activité spontanée d'un ensemble donné de neurones ou « pré-représentation » et les signaux extérieurs appli-

qués au réseau (CHANGEUX, 1983 ; CHANGEUX *et coll.*, 1984). Une formulation mathématique de ces modèles a été proposée (HEIDMANN *et coll.*, 1984) sur la base des méthodes de la mécanique statistique (LITTLE and SHAW, 1978 ; HOPFIELD, 1982).

#### IV. ÉVOLUTION DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE AU COURS DE LA SYNAPTOGÉNÈSE

Dans la synapse électromotrice et la jonction neuromusculaire adultes le récepteur de l'acétylcholine forme des agrégats immobiles et denses avec une demi-vie métabolique d'au moins dix jours et un temps d'ouverture moyen du canal ionique bref ( $\sim 1$  milliseconde). Par contre dans l'embryon, avant l'arrivée des axones, le récepteur de l'acétylcholine présente un mouvement de translation et de rotation rapide, un renouvellement métabolique rapide (demi-vie environ 18 heures) et, dans quelques cas, un temps moyen d'ouverture du canal ionique long (environ 3 millisecondes) (revue FAMBROUGH, 1979 ; CHANGEUX, 1981). Après l'établissement du premier contact entre axone moteur et fibre musculaire, le récepteur extrajonctionnel disparaît à la suite d'une répression de la synthèse du récepteur de l'acétylcholine et l'activité électrique du muscle évoquée par stimulation nerveuse joue un rôle critique dans cette répression (voir BETZ *et coll.*, 1980). En même temps le récepteur de l'acétylcholine s'aggrège sous la terminaison nerveuse motrice. Puisqu'un gène chromosomique unique code pour la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'acétylcholine chez la Torpille (KLARSFELD *et coll.*, 1984), les différences entre récepteur jonctionnel adulte et extrajonctionnel embryonnaire doivent donc être « épigénétiques » et peuvent résulter soit de modifications covalentes *intrinsèques* de la molécule, soit de différences *extrinsèques* dans leur environnement membranaire local.

a) *L'activité électrique règle le contenu en ARNm spécifique de la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de l'acétylcholine dans les myotubes de poulets en culture* (KLARSFELD et CHANGEUX, 1985)

Cette année, la régulation de la biosynthèse du récepteur de l'acétylcholine dans des cultures primaires de myotubes de poulets a été étudiée par les méthodes de la génétique moléculaire. Des clones codant pour la sous-unité  $\alpha$  ont été isolés à partir d'une banque génomique de poulet par hybridation croisée avec des sondes d'ADNc de *T. marmorata* (GIRAUDAT *et coll.*, 1982). Des fragments de restriction ont ensuite été sous-clonés. L'un de ceux-ci contient deux fragments présentant une grande homologie avec deux des exons successifs (P2 et P3) de la sous-unité  $\alpha$  du récepteur humain (NODA *et coll.*, 1983). Ce clone a été utilisé pour mesurer quantitativement le

contenu en ARNm de la sous-unité  $\alpha$  par hybridation sur des gels de transfert Northern. En accord avec des études antérieures (SHAINBERG et BURSTEIN, 1976 ; BETZ et CHANGEUX, 1979) la tétródotoxine, qui bloque l'activité spontanée des myotubes en culture, provoque après 2-4 jours un accroissement de 2 à 2,3 fois du contenu des fibres musculaires en récepteur de surface sans changement appréciable du contenu total en protéines. Dans les mêmes conditions le contenu de l'ARNm spécifique de la sous-unité  $\alpha$  s'accroît près de 13 fois tandis que l'ARNm spécifique de l'actine ne change pas de manière significative. Cet accroissement suit de près celui observé *in vivo* après dénervation de muscles squelettiques chez le poussin (voir MERLIE *et coll.*, 1984 chez le rat). Les raisons de la différence entre l'accroissement du nombre de sites de liaisons de surface de la toxine  $\alpha$  et le contenu en ARNm spécifique de la sous-unité  $\alpha$  ne sont pas encore expliquées. En tout état de cause, les résultats obtenus démontrent que l'activité musculaire règle de manière spécifique le niveau d'ARNm spécifique de la sous-unité  $\alpha$  et offrent, de ce fait, un modèle élémentaire d'« apprentissage » au niveau moléculaire.

b) *Evolution de la Forme Lourde du récepteur de l'acétylcholine au cours du développement de l'organe électrique chez T. marmorata*

(HOLTON *et coll.*, 1984)

Cette année, le contenu de l'organe électrique en dimère lourd a été suivi au cours du développement par des mesures de vitesse de sédimentation et par la liaison d'anticorps monoclonaux (TZARTOS et LINDSTROM, 1980 ; TZARTOS *et coll.*, 1981, 1982) qui permettent de distinguer entre Formes Lourdes et Légères du récepteur. Le stade le plus précoce du développement embryonnaire étudié (80 mm de long) correspond à une période qui suit la différenciation de l'organe électrique et pendant laquelle l'acétylcholinestérase commence à être décelée. Toutefois, à ce stade, les terminaisons nerveuses restent encore immatures morphologiquement (FOX et RICHARDSON, 1979). Les deux méthodes montrent qu'à ce moment, les organes électriques contiennent 30 % environ de Forme Lourde, le reste du récepteur étant sous Forme Légère. D'autre part, dans les mêmes conditions, chez l'adulte, la Forme Lourde constitue environ 70 % de la totalité du récepteur. La différence de rapport Forme Légère/Forme Lourde entre extraits embryonnaires et adultes, reflète vraisemblablement un changement caractéristique des fonctions du récepteur de l'acétylcholine (voir SCHINDLER *et coll.*, 1984) de sa localisation et/ou de sa stabilité (voir CHANGEUX, 1981) au cours de la synaptogénèse.

**V. IDENTIFICATION, PURIFICATION ET RÉGULATION DE FACTEURS D'EXTENSION DES NEURITES AGISSANT SUR LES NEURONES SPINAUX ET PRODUITS PAR LES CELLULES MUSCULAIRES CHEZ LE POULET**

(HAUSER *et coll.*, 1984 ; HENDERSON *et coll.*, 1985)

Il a été postulé à plusieurs reprises que des facteurs « rétrogrades » libérés par les cellules musculaires jouent un rôle essentiel dans la croissance et la stabilisation sélective des axones moteurs lors de l'établissement de l'innervation adulte (CHANGEUX et DANCHIN, 1976 ; VARON et BUNGE, 1978 ; HENDERSON, 1983 ; GOUZÉ *et coll.*, 1983). Dans des milieux conditionnés sur des myotubes de poulets embryonnaires *in vitro* (HENDERSON *et coll.*, 1983) et dans des extraits de muscles néo-nataux (HENDERSON *et coll.*, 1984) ont été trouvés des facteurs ou MNGF qui provoquent l'extension de neurites à partir de cellules nerveuses en culture provenant de tubes neuraxiaux dissociés d'embryons de poulets de 4 jours et demi. La production de tels facteurs s'accroît après dénervation (HENDERSON *et coll.*, 1983) et est soumise à une régulation au cours du développement (HENDERSON *et coll.*, 1984).

*Cette année*, la purification du MNGF a été poursuivie à partir d'extraits de muscles de poussins de 6 jours dénervés. Après plusieurs étapes de purification qui incluent filtration sur gel, chromatographie sur DEAE, etc., des activités spécifiques de l'ordre de  $2-7 \cdot 10^6$  unités/mg de protéine, voisines de celles du NGF pur, ont été atteintes (T. TAGUCHI, C. HENDERSON, non publiés).

Par analogie avec la régulation de la biosynthèse du récepteur de l'acétylcholine (voir § 4 dans ce rapport), il a été entrepris d'évaluer l'importance de l'activité musculaire dans la régulation de la production de ce facteur de croissance. Deux systèmes expérimentaux ont été étudiés : 1) le mutant de souris « paralysé » qui présente faiblesse musculaire et paralysie du fait de l'atrophie progressive des terminaisons nerveuses motrices (J.L. GUÉNET, non publié) ; 2) la ténotomie des muscles gastrocnémiens et soléaires chez les rats nouveaux-nés de 4 jours suivant un protocole qui avait permis précédemment de montrer un retard dans la régression de l'innervation multiple de ces muscles (BENOIT et CHANGEUX, 1975). Dans les deux cas, le contenu du muscle en MNGF s'accroît jusqu'à 10 fois dans le cas du paralysé et jusqu'à 2 fois dans le cas du muscle ténotomisé (HENDERSON *et coll.*, 1985).

La sclérose latérale amyotrophique (ALS) chez l'homme et la maladie de Werdnig-Hoffmann (W.H.) sont caractérisées par une perte progressive de neurones moteurs dans la moelle épinière. La possibilité que ces maladies résultent de perturbations dans la production ou dans l'action d'un éventuel MNGF a été suggérée (see GURNEY, 1984). Des résultats préliminaires

effectués avec des biopsies musculaires de malades W.H. indiquent que, dans ces muscles, il existe des « facteurs » qui bloquent l'effet du MNGF (C. HENDERSON, F. DESSI, non publiés). Egalement, la présence d'anticorps dirigés contre les protéines musculaires ont été répertoriés de manière systématique chez des malades souffrant d'ALS (HAUSER *et coll.*, 1985).

## VI. PHÉNOMÈNES RÉGRESSIFS ACCOMPAGNANT LA SYNAPTOGÈNESE DANS LE CERVELET DE RAT ET DE SOURIS

(BENOIT *et coll.*, 1984 ; DELHAYE-BOUCHAUD *et coll.*, 1984 ; SHOJAEIAN *et coll.*, 1984, 1985)

Le processus d'élimination synaptique spontanée se manifeste au cours du développement de la jonction fibres grimpantes — cellule de Purkinje dans le cervelet de rat. L'étude de ce processus a été poursuivie cette année.

### a) *Etude quantitative des neurones de l'olive bulbaire*

Les comptages du nombre total de neurones olivaires effectués chez le raton et chez des animaux dont les cellules de Purkinje restent multiinnervées à l'état adulte (souris weaver, reeler, rats irradiés) avaient permis l'année dernière d'établir que la mort cellulaire des neurones présynaptiques (olive inférieure) ne joue pas (ou peu) de rôle au cours du processus d'élimination synaptique (DELHAYE-BOUCHAUD *et coll.*, 1985 ; SHOJAEIAN *et coll.*, 1985) qui se limite donc à une régression de collatérales d'axones.

Cette année des comptages de neurones olivaires ont été effectués au cours du développement et à l'état adulte, chez un autre mutant, la souris *staggerer* où une grande partie (70-90 %) des cellules de Purkinje sont absentes ou disparaissent au cours du développement (HERRUP et MULLEN, 1979) ; les cellules survivantes sont multiinnervées par les fibres grimpantes ; les comptages montrent que le nombre des neurones olivaires est, dès l'âge de 10 jours post-nataux, inférieur à celui des témoins de plus de 50 % et que ce déficit s'accroît légèrement au cours du développement (jusqu'à un an post-natal). L'origine de ce déficit précoce en cellules olivaires (dégénérescence rétrograde, ou effet sur le pool des précurseurs, etc.) reste encore inconnue, et sera étudiée en utilisant des chimères *staggerer*-souris normales en collaboration avec K. HERRUP (Yale).

### b) *Etude de la représentation des vibrisses dans le lobule VII par la voie des fibres grimpantes chez le rat adulte normal*

(C. MULLE, J. MARIANI, non publié)

Afin de comprendre la signification fonctionnelle de la régression synaptique, une étude systématique des cartes de projection de plusieurs afférences

périphériques sur le cortex cérébelleux par la voie des fibres grimpantes a été entreprise depuis plusieurs années (cf. rapport 1983). L'afférence étudiée est celle des vibrisses mystaciales, caractérisée chez le rat par son haut degré d'organisation. Pour une rangée déterminée de vibrisses, les cellules présentant les meilleures caractéristiques de réponse à la stimulation mécanique de cette rangée se répartissent, au niveau du lobule VII, dans un même plan sagittal. Les résultats obtenus suggèrent que chaque rangée de vibrisses aurait une projection dans un plan sagittal préférentiel, mais des zones de convergence ont également été mises en évidence. Il va être maintenant possible de comparer cette organisation à celle d'animaux dont les cellules de Purkinje restent multiinnervées par les fibres grimpantes.

#### VII. ÉTUDE D'UNE PROTÉINE LIANT LE CALCIUM (28 K CHOLECALCINE) DANS LE CERVELET DES RONGEURS

(PARKES *et coll.*, 1984)

Parmi les nombreuses protéines intracellulaires liant le calcium, certaines ou « cholecalcines » sont induites par le métabolite hormonal de la vitamine D. L'une d'entre elles (28 K cholecalcine) se retrouve dans le système nerveux, ou à la différence d'autres protéines liant le calcium (calmoduline, protéine S 100) elle a une localisation exclusivement neuronale. Son rôle exact n'est cependant pas établi. Elle est particulièrement abondante dans le cervelet où sa concentration est dix fois plus élevée que dans les autres régions du système nerveux central où elle a aussi été décrite (hippocampe par exemple). En outre, sa localisation cérébelleuse précisée par immunocytochimie semble confinée aux cellules de Purkinje.

*Cette année*, dans un premier travail effectué en collaboration avec M. THOMASSET et C.O. PARKES (U. 120 INSERM, Le Vésinet), le taux de 28 K CaBp a été mesuré par des méthodes radioimmunologiques dans le cervelet des mutants, weaver, reeler, staggerer, nervous et « Purkinje cell degeneration » (pcd) et comparé aux valeurs chez des témoins du même âge et de même souche.

Les valeurs trouvées s'effondrent chez les mutants pour lesquels les cellules de Purkinje ont disparu en totalité (pcd) ou quasi-totalité (nervous, staggerer). Au contraire, les taux sont normaux chez weaver et reeler, où les cellules de Purkinje sont présentes (bien que hypoplasiques) et les grains absents du cervelet. Ces résultats confirment de manière quantitative la localisation exclusive de cette protéine dans les cellules de Purkinje.

Un deuxième travail est en cours et concerne deux autres mutants cérébelleux découverts à l'Institut Pasteur par J.L. GUÉNET : « Hyperspiny

Purkinje cells » (hpc) et « nodding » (nd). Ces mutations entraînent des anomalies morphologiques des cellules de Purkinje, en particulier de leurs dendrites (GUÉNET *et coll.*, 1983) avec épines ectopiques, mais le nombre des cellules de Purkinje n'est pas ou très peu modifié et la connectivité n'est pas grossièrement perturbée.

Dans le cervelet de ces deux mutants :

— un certain nombre d'arguments d'électrophysiologiques suggère qu'il existe des anomalies de l'électrogénèse dendritique des cellules de Purkinje ;

— le taux de 28 K cholecalcine est diminué de 80 % environ par rapport aux témoins.

Ces deux mutants offrent donc des modèles a priori intéressants pour l'étude de cette protéine.

#### PUBLICATIONS

1984

(suite)

##### Articles

J. GIRAUDAT, A. DEVILLERS-THIÉRY, J.C. PERRIARD et J.P. CHANGEUX, *Complete nucleotide sequence of Torpedo marmorata mRNA coding for the 43,000 daltons  $v_2$  protein : muscle specific creatine kinase. (Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 81, 7313-7317).*

A. HEIDMANN, T. HEIDMANN et J.P. CHANGEUX, *Stabilisation sélective de représentations neuronales par résonance entre « pré-représentations » spontanées du réseau cérébral et « percepts » évoqués par interaction avec le monde extérieur (C.R. Acad. Sci., Paris, 299, série III, n° 20, 839-844).*

P. BENOIT, N. DELHAYE-BOUCHAUD, J.-P. CHANGEUX et J. MARIANI, *Stability of multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the agranular cerebellum of old rats X-irradiated at birth (Develop. Brain Res., 14, 310-313).*

F. BON, E. LEBRUN, J. GOMEL, R. VAN RAPENBUSCH, J. CARTAUD, J.-L. POPOT et J.-P. CHANGEUX, *Image analysis of the acetylcholine receptor heavy form (J. Mol. Biol., 176, 205-237).*

##### Revues

J.-P. CHANGEUX, A. DEVILLERS-THIÉRY et P. CHEMOULLI, *The acetylcholine*

*receptor : an allosteric protein engaged in intercellular communication (Science, 225, 1335-1345).*

J.-P. CHANGEUX, T. HEIDMANN et P. PATTE, *Learning by selection (Dahlem Konferenzen, « The biology of learning »*. P. Marler and H.S. Terrace ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, N.Y., Tokyo, 115-133).

H.O. NGHIÊM, J. CARTAUD, C. DUBREUIL, C. KORDELI, PETIT-KOSKAS, G. BUTTIN et J.-P. CHANGEUX, *Monoclonal antibody directed against the 43,000 daltons  $v_1$  polypeptide from Torpedo marmorata electric organ (Dev. Biol. Stand. (Ed. Karger, Bâle, Suisse), Mono A/.BS, 57, 6).*

J.-P. CHANGEUX, *Le regard du collectionneur (Introduction au catalogue de la donation Kaufman et Schlageter au Département des peintures, Musée du Louvre, Ed. de la Réunion des musées nationaux, Paris 1984, p. 9-21).*

J.P. CHANGEUX, *Entretiens : « Les sciences du système nerveux vivent aujourd'hui une révolution » (Courrier du C.N.R.S., 55-56, 5-11).*

1985

#### Articles

N. DELHAYE-BOUCHAUD, B. GEOFFROY et J. MARIANI, *Neuronal death and synapse elimination in the olivo-cerebellar system - I) Cell counts in the inferior olive of developing rats (J. Comp. Neurol., 232, 299-308).*

H. SHOJAEIAN, N. DELHAYE-BOUCHAUD et J. MARIANI, *Neuronal death and synapse elimination in the olivo-cerebellar system - II) Cell counts in the inferior olive of adult X-irradiated rats and weaver and reeler mutant mice (J. Comp. Neurol., 232, 309-318).*

A. KLARSFELD et J.P. CHANGEUX, *Activity regulates the level of acetylcholine receptor  $\alpha$ -subunit mRNA in cultured chick myotubes (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 82, 4558-4562).*

J. GIRAUDAT, C. MONTECUCCO, R. BISSON et J.P. CHANGEUX, *Transmembrane topology of acetylcholine receptor subunits probed with photoreactive phospholipids (Biochemistry, 24, 3121-3127).*

C.O. PARKES, J. MARIANI et M. THOMASSET, *28 K Cholecalciferol (CaBp) levels in abnormal cerebella : studies on mutant mice and harmaline and 3 acetylpyridine treated rats (Brain Res., 339, 265-269).*

H. SHOJAEIAN, N. DELHAYE-BOUCHAUD et J. MARIANI, *Decreased number of cells in the inferior olivary nucleus of the developing staggerer mouse (Develop. Brain Res., 27, 141-146).*



C.E. HENDERSON, P. BENOIT, J.-L. GUÉNET, M. HUCHET et J.-P. CHANGEUX, *Increased levels of neurite-promoting activity for spinal neurons in muscles of « paralysé » mice and tenotomised rats (Develop. Brain. Res., sous presse).*

P. CHEMOUILLI, T. HEIDMANN, J.-P. CHANGEUX, A. BACHY et M. MORRE, *Allosteric effects of diprobutine on the acetylcholine receptor (Eur. J. Pharmacol., sous presse).*

### Revues

J.-P. CHANGEUX et T. HEIDMANN, *Allosteric receptors and molecular models of learning* (« New Insights into synaptic function », G. Edelman, W.E. Gall and W.M. Cowan Eds. John Willey Publishers, sous presse).

M. ALAA EL DIN, C. MULLE, N. DELHAYE-BOUCHAUD et J. MARIANI, *Creation of a data base to process neurophysiological results obtained in the cerebellum (Proceedings of the International Congress of signal processing in clinical and experimental Neurophysiology, sous presse).*

### THÈSE

Thèse de Doctorat d'Etat soutenue en juin 1984 : T. Heidmann. Analyse au niveau moléculaire de la régulation du transport ionique par le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, Université P. et M. Curie, Paris VI.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Conférence « The acetylcholine receptor : structure and properties of a membrane-bound " allosteric " protein », Scripps Clinic, La Jolla, California, U.S.A., 19 juin 1984.

— Symposium « Epigénèse des réseaux de neurones par stabilisation sélective de synapses », Conférence Internationale « De la Physique Théorique à la Biologie », Institut de la Vie, Institut Pasteur, Lille, 2-7 juillet 1984.

— NATO course, « Membrane Bioenergetics », trois conférences sur le récepteur de l'acétylcholine, Spetzai, Grèce, 20-25 août 1984.

— Symposium Lecture « Molecular biology of the acetylcholine receptor from *Torpedo* electric organ », European Neuroscience Association Congress, La Haye, Pays-Bas, 11-13 septembre 1984.

— Conférence « Perspectives in the acetylcholine receptor research : towards a molecular biology of learning at the post-synaptic level », Meeting of Neuroscience Research Institute, Salk Institute, San Diego La Jolla (California), U.S.A., 17 septembre 1984.

— Conférence « Structure and allosteric properties of the acetylcholine receptor », Cajal Conference on Neurobiology, Madrid, Espagne, 19 septembre 1984.

— Conférence « Les théories sélectives de l'apprentissage en biologie », Congrès International Intelligence artificielle, potentiel d'applications, Fondation Marcel Mérioux, La Chartreuse de Villeneuve-les-Avignons, 1-3 octobre 1984.

— Organisateur, « Brain organisation and brain functions », Table Ronde n° 50 Roussel Uclaf, Paris, 8-10 octobre 1984.

— Memorial Lecture « Molecular basis of nerve activity », International symposium in memory of David Nachmansohn (1899-1983), Berlin-Dahlem, R.F.A., 11-13 octobre 1984.

— Conférence Plénière, Colloque Recherche Médicale, Santé et Société « La Révolution neurobiologique », Paris, 28 octobre 1984.

— Conférence Inaugurale « Structure et fonction du récepteur de l'acétylcholine », 3<sup>e</sup> Réunion Annuelle de la Société Française de Biophysique sur l'organisation des systèmes biologiques, Orsay, Université Paris-Sud, 5 novembre 1984.

— Conférence Plénière « La Révolution des Neurosciences », Journées des Sciences du cerveau, Fondation Erasme, Bruxelles, Belgique, 23 novembre 1984.

— Séminaire « Structure et propriétés du récepteur de l'acétylcholine », Université Libre de Bruxelles, Belgique, 23 novembre 1984.

— Conférence-discussion « Les Bases Neurales du Comportement », Société Médicale Balint, Paris, 30 novembre 1984.

— Conférence « Learning by Selection », Symposium « Can intelligence be explained ? », Maison française, Oxford, Grande-Bretagne, 14-16 décembre 1984.

— Conférence « Regulation of gene expression during neural development », « 1985 Winter School on the ontogeny of brain mechanisms and behavior », European Science Foundation, Zuoz, Suisse, 5-6-7 janvier 1985.

— Conférence « Structure and function of the acetylcholine receptor », Ciba-Geigy, Bâle, Suisse, 9 janvier 1985.

— Conférence « Learning by selection », Symposium « Systèmes désordonnés et organisation biologique », Centre de Physique de l'Université de Grenoble, Les Houches, 4-5 mars 1984.

— Conférence d'Adieu « From the allosteric proteins to mental objects », Neuroscience Research Program, New York, U.S.A., 6-13 mars 1984.

— Séminaires « Learning by selection » et « The acetylcholine receptor », Biomedicinska Centrum de l'Université d'Uppsala, Suède, 12 avril 1985.

— Conférence « Le récepteur cholinergique », Première Rencontre Franco-italienne de Pathologie Musculaire sur la myasthénie, 19 avril 1985.

— Conférence « Apprentissage par sélection : théories et faits », Société Française de Psychologie, 2 mai 1985.

— Conférence « Learning by selection », Congrès « De l'Intelligence artificielle aux biosciences », Cognitiva 85, Cesta, Paris, 4-5-6 juin 1985.

— Séminaire « Le récepteur de l'acétylcholine », Département de Biologie, Saclay, 11 juin 1985.

— Conclusions, Colloque I.N.S.E.R.M., « Génétique moléculaire et pathologie », Bligny-les-Houches, 14-15-16 juin 1985.

— Conférence « Recent progress on the structure and function of the acetylcholine receptor », International Symposium on molecular aspects of neurobiology, Florence, Italie, 19-21 juin 1985.

— Concluding remarks, Symposium on « Coexistence of neuronal messengers : a new principle in chemical transmission », Stockholm, Suède, 26-28 juin 1985.

**Anne DEVILLERS-THIÉRY :**

— Conférence, 3rd Ernst Klenk symposium on « Gene and protein variation and inherited disease, with special reference to mental illness », Cologne, R.F.A., octobre 1984.

— Conférence, 12th Nestlé nutrition workshop, Madrid, Espagne, avril 1985.

— Séminaire, D.E.A. Biochimie, Université Paris VI, avril 1985.

— Séminaire D.E.A. Pharmacologie Moléculaire, Université Paris V, avril 1985.

Jérôme GIRAUDAT :

— Séminaire, Istituto di Pathologia Generale, Padoue, Italie, juin 1984.

— Conférence, Fifth International Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Chieti, Italie, juin 1984.

— Séminaire, Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica, Naples, Italie, juillet 1984.

— Conférence, Symposium International « Role of D.N.A. in Brain activity », Ravello, Italie, mai 1985.

— Conférence, 11th International Conference on Biological Membranes, Crans-sur-Sierre, Suisse, juin 1985.

Christopher HENDERSON :

— Séminaire, Chaire de Biochimie Cellulaire, Collège de France, Paris, 28 juin 1984.

— Séminaire, Département de Biologie Moléculaire, invité par D<sup>r</sup> H. Betz, Université de Heidelberg, R.F.A., 20 juillet 1984.

— Conférence, « The Application of Molecular Biology to the Nervous System », E.M.B.O. International Workshop Oxford, Grande-Bretagne, 22-25 septembre 1984.

— Conférence, « Cell Culture as a tool for research in Neurobiology », European Autumn Training Course, Strasbourg, France, 4-16 novembre 1984.

— Séminaire, Chaire de Neuropharmacologie, Collège de France, Paris, 26 février 1985.

— Conférence, « Therapeutic, Psychological and Research Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis », Varese, Italie, 27 mars 1985.

— Conférence, First International Symposium « Electrical stimulation : its possible use for treatment of neuromuscular disorders », Université de Mainz, R.F.A., 29 mars 1985.

— Conférence, « 10th Annual Meeting International Society for Neurochemistry », Riva del Garda, Italie, 19-24 mai 1985.

— Conférence, N.A.T.O. Advanced Research Workshop « Glial-Neuronal Communication in Development and Regeneration », Schloss Ringberg, R.F.A., 10-14 juin 1985.

— Conférence, Colloque I.N.S.E.R.M. « Génétique Moléculaire et Pathologie du Système Nerveux », Bligny-sur-Ouche, 14-16 juin 1985.

— Conférence, E.M.B.O. Workshop « The Culture of Neural Cells », London, Grande-Bretagne, 2-12 juillet 1985.

Hoang-Oahn NGHIEM :

— Conférence, Nato Advances Study Institute Cellular and Molecular Control of Direct Cell interactions in developing system, Banyuls-sur-Mer, 10-22 septembre 1984.

Jean MARIANI :

— Séminaire, Collège de France « Le développement de l'arborisation terminale de l'axone et sa régulation », 10 juin 1984.

— Conférence « Vitamin D dependent calcium binding proteins in the cerebellum of rodents », Table Ronde Roussel N° 50 « Brain Organisation and Brain functions », Paris, 8-10 octobre 1984.

— Conférence « Cerebellar levels of 28 K cholecalciferol in mutant mice and 3 acetylpyridine-treated rats », 18th European Symposium on calcified tissues, Angers, 15-18 octobre 1984.

— Conférence « Creation of a data base to process neurophysiological results obtained in the cerebellum », Congrès international du traitement du signal en électrophysiologie expérimentale et clinique, Paris, 12-17 décembre 1984.

— Conférence « Regressive events during synaptogenesis in the central nervous system of mammals », 12th Nestlé Nutrition Workshop, « Neurobiological Development », Madrid, Espagne, 16-18 avril 1985.

— Conférence « Maturation histophysiological du système nerveux » dans le cadre du C 3 d'Electrophysiologie, Hôpital de la Salpêtrière, 31 mai 1985.

#### DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Commandeur dans l'Ordre National du Mérite (Recherche Scientifique), janvier 1985.

— Conférencier Pfizer de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Canada, mars 1985.

— Membre de l'Académie Royale des Sciences de Stockholm, Suède, mai 1985.