

Communications cellulaires

M. Jean-Pierre CHANGEUX, professeur

Le cours intitulé « Bases neurales des fonctions cognitives » s'inscrit dans la démarche générale de « reconstruction » des fonctions supérieures du cerveau à partir des données de la biologie cellulaire et moléculaire du système nerveux central. L'accent a été mis, cette année, sur la faculté de raison.

I. LE NIVEAU DE LA RAISON

La définition de « niveau d'organisation » doit être considérée comme démarche préliminaire à toute approche théorique et/ou expérimentale se rapportant aux êtres vivants. Cette définition porte à la fois sur les données « statiques » de structure et sur celles plus « dynamiques » de fonction. Comme l'écrit le physicien Anderson : « A chaque niveau de complexité des propriétés entièrement nouvelles apparaissent » et les propriétés qui retiennent particulièrement l'attention des biologistes sont celles qui s'identifient à une fonction. La superposition hiérarchique de ces niveaux prend une nouvelle dimension si elle est considérée dans une perspective évolutive. Chaque niveau additionnel peut être envisagé comme se construisant à partir du niveau inférieur par un mécanisme darwinien de diversification-sélection. Le problème se résout à la définition des éléments variables et des règles de sélection. Dans ces conditions, les niveaux ne peuvent plus être considérés comme « autonomes » les uns vis-à-vis des autres. Cette autonomie des niveaux, défendue autrefois par les vitalistes pour la cellule ou par les fonctionnalistes aujourd'hui pour les fonctions supérieures du cerveau, doit être remplacée, au contraire, par la définition des règles de *dépendance* et de régulation réciproque *entre* niveaux.

Le niveau le plus élevé des fonctions supérieures du cerveau de l'homme est souvent qualifié de niveau de la « raison ». En dépit de ses sens multiples, le mot raison désignera pour nous la faculté de connaître le vrai, celle « qui nous fournit les principes de la connaissance *a priori* » (Kant). Cette faculté, selon Kant, innée et où « rien d'empirique n'est mêlé » se distingue de

l'entendement qui effectue la synthèse des éléments sensibles alors que la raison fait la synthèse des concepts produits par l'entendement. La raison est pour Kant « un système *organique* et non un ensemble désordonné (agrégat)... » qui caractérise un niveau d'organisation supérieur à l'entendement.

Cette faculté se développe au cours de l'évolution des Mammifères supérieurs et peut être reconnue sous forme rudimentaire et fragmentaire chez les anthropoïdes comme le chimpanzé, par l'intentionnalité des conduites, par la capacité à faire des projets et à les autoévaluer au cours de leur réalisation et même à raisonner par analogie, inférences transitives ou raisonnement naturel. Cette faculté apparaît chez l'enfant après 6-8 ans par « addition terminale » de performances cognitives au stade que PIAGET qualifie d'« opérations concrètes » et qui est approximativement celui auquel s'arrête le chimpanzé adulte.

Les théoriciens de l'intelligence artificielle comme A. Newell ou H. Simon ont également été amenés à définir des « niveaux » dans les ordinateurs et à proposer, pour une nouvelle version de ceux-ci, un niveau de la « connaissance » (knowledge level) situé immédiatement au-dessus du niveau symbolique. Celui-ci se caractérise par un corpus de connaissances qui s'enrichit en permanence de l'expérience de nouvelles actions. A ce niveau, la loi qui régit la conduite d'un agent est le principe de rationalité : « si un agent a la connaissance que l'une de ses actions conduira à l'un de ses buts alors l'agent *sélectionne* cette action ». Le niveau de la connaissance tel que le définit Newell serait l'homologue du niveau de la raison selon Kant.

G.G. Granger pousse plus loin l'analyse et distingue deux « aspects » de la raison : les aspects *tactiques* d'observance d'un lien de principe à conséquence, de calcul propositionnel ou logique et les aspects *stratégiques* qui conduisent à la détermination d'un « champ » dans lequel pourra jouer la logique et qui porte sur la plausibilité des buts ou des fins.

Le niveau de la raison (ou de la connaissance) est celui où se manifestent les facultés les plus élevées du cerveau chez l'homme. Il ne s'identifie pas à une « fonction autonome », intégralement *réductible* à une description algorithmique comme le veulent les fonctionalistes (Fodor, Pylyshyn, Johnson-Laird) mais à une « organisation fonctionnelle » de réseaux de neurones dont la raison apparaît comme une propriété. Le problème posé aux neurobiologistes est donc de définir les *architectures de la raison* : les mécanismes neuronaux qui déterminent les fonctions propres au niveau de la connaissance.

II. LE CORTEX PRÉFRONTAL

a) Anatomie

Au cours de l'évolution récente des mammifères, la surface relative occupée par le secteur cortical appelé par Brodman *regio frontalis* augmente de manière fulgurante (3,5 % chat, 11,5 % macaque, 17 % chimpanzé, 29 % homme). Ce qui suggère une éventuelle contribution de ces aires pré-frontales (aires 8-12 et 44-47) aux architectures de la raison. L'organisation histologique du cortex préfrontal n'est pas uniforme, elle varie d'une aire à l'autre, mais est majoritairement de caractère homotypique (avec 6 couches bien différenciées comme tout cortex d'association). Sa connectivité se caractérise en premier lieu par une très grande richesse qui fait parler de l'« Univers connexionnel » du cortex préfrontal. Des connexions sont établies avec de nombreuses régions de l'encéphale de manière *réciproque* (boucles « ré-entrantes » d'Edelman). Parmi celles-ci, on trouve :

- 1) d'autres régions du cortex qui lui sont *postérieures* : le cortex préfrontal effectue des opérations à « la seconde puissance » (Piaget) à partir des données pré-traitées par les aires associatives à partir des informations sensorielles ;
- 2) le système limbique : le cortex préfrontal intervient dans la régulation des réponses émotionnelles (et réciproquement) ;
- 3) le système moteur, ganglion de la base et thalamus : le cortex préfrontal contrôle le mouvement, celui des yeux en particulier ;
- 4) la formation réticulée du tronc cérébral (noyaux spécifiques à dopamine et « non-spécifiques » à sérotonine, noradrénaline ou acetylcholine) : une régulation « globale » des états de vigilance, de l'attention... s'effectue par les circuits réticulo-frontaux réalisant en quelque sorte une intégration à « la troisième puissance ».

Rien que sur le plan de la connectivité du cortex frontal, on peut donc distinguer au moins 3 niveaux d'organisation « emboîtés » les uns dans les autres.

b) Fonctions chez l'animal

Dès la fin du XIX^e siècle, Bianchi, Betcherev puis Pavlov et son école notent que l'ablation du lobe frontal chez le chien n'entraîne pas de troubles sensoriels et moteurs majeurs. Toutefois, l'animal ne reconnaît plus son maître, a des conduites alimentaires désorganisées, se laisse distraire par n'importe quel stimulus et présente des conduites « automatiques » singulières (comportement de manège). Ils en concluent que les lobes frontaux élaborent les « synthèses mentales » (Bianchi) et sont le siège des conduites « intentionnelles » (Pavlov).

L'analyse expérimentale systématique des fonctions du lobe frontal débute avec les travaux de Carlyle Jacobsen (1931-1935). Il utilise pour cela des « boîtes à problèmes » munies de serrures simples (tirette, manivelle, crochet) ou complexes (combinaison des 3) que le sujet (macaque) apprend à ouvrir en un ou deux jours (simples) ou 5-7 jours (complexes). Après ablation du lobe frontal, le singe réussit toujours le test des boîtes simples mais échoue systématiquement avec les boîtes complexes. Jacobsen montre, d'autre part, chez le chimpanzé, que l'ablation des lobes frontaux n'interfère pas avec la tâche simple d'utilisation d'un bâton, pour atteindre une banane (lorsque bâton et banane sont disposés sur une même plateforme) mais avec la tâche plus complexe d'utilisation du bâton lorsque bâton et banane sont placés sur des plateformes différentes. Il en conclut que l'animal présente un déficit d'ajustement à des situations impliquant une *organisation temporelle* du comportement.

Le test de réponse différée, mis au point par Hunter dès 1914 et très largement utilisé depuis avec les animaux de laboratoire et l'homme, peut être décrit de la manière suivante. Le sujet observe l'expérimentateur disposer un objet sous l'un des deux bols renversés présents dans son champ visuel : un écran tombe et cache la scène à la vue du sujet pendant quelques secondes à quelques minutes ; l'écran remonte et le sujet doit choisir le bol sous lequel est caché l'objet pour être récompensé. Le bol sous lequel est placée la récompense est varié, au hasard, d'une expérience à l'autre. L'ablation *bilatérale* des lobes frontaux chez le singe (mais pas d'autres aires corticales comme les lobes pariétaux) interfère directement avec la réussite du test de réponse différée.

Par des méthodes électrophysiologiques d'enregistrement unitaire, Fuster et Alexander (1971) et Kubota et Miki (1971) ont découvert des cellules du cortex préfrontal situées au voisinage du sillon principal chez le macaque, dont l'activité change pendant l'intervalle de temps qui sépare la tombée et la levée du rideau et dont « l'éveil » est en relation avec la tâche à effectuer. La fréquence d'activité de certaines de ces cellules décroît avec le temps et serait en relation avec la mémoire à court terme alors que celle d'autres cellules s'accroît avec le temps et représenterait l'anticipation motrice. Ces données électrophysiologiques soulignent une fois encore le rôle du cortex préfrontal dans l'intégration temporelle des conduites.

c) Fonctions chez l'homme

En 1868, Harlow décrit le cas de Phinéas Gage, cheminot de la Nouvelle Angleterre, dont les lobes frontaux ont été gravement lésés par la projection d'une barre de fer. Il note des troubles émotionnels (nervosité, grossièreté) accompagnés de conduites qui manifestent à la fois une obstination excessive et une tendance anormale à la distraction avec baisse générale de l'activité

critique. Ces premières observations ont été confirmées et précisées depuis à l'aide de tests psychologiques plus élaborés.

Diamond, par exemple, a étudié le développement chez le jeune enfant de la réponse au test de permanence d'objet « A non B » de Piaget ou de réponse différée standard. La réussite systématique à ces deux tests apparaît vers 7 mois 1/2 et les performances s'améliorent jusqu'à 12 mois. Les filles réussissent plus tôt que les garçons. Le jeune macaque réussit à ces deux tests encore plus tôt, entre 1 mois 1/2 et 4 mois, et l'ablation du lobe frontal interfère avec le développement de la réponse. La réussite au test de réponse différée se présente comme une faculté élémentaire du cortex préfrontal dont l'apparition est directement liée à la maturation du cerveau.

Chez l'adulte, les lésions du lobe frontal s'accompagnent de conduites à la fois « inattentives » et « inflexibles ». Des tâches graphiques simples sur consigne verbale se trouvent perturbées par des erreurs et le patient persévère dans l'erreur (par exemple le sujet dessine des successions de croix au lieu d'alterner croix et triangles). Lhermitte (1983) a montré que lorsque l'on présente des objets variés (pomme, verre, cigarette...) à un malade frontal, celui-ci saisit ces objets immédiatement et les *utilise* sans hésitation alors que le sujet normal ne le fait pas et s'interroge d'abord sur la présence de ces objets. Le sujet frontal devient dépendant des stimuli sensoriels venus du monde extérieur, il « adhère » à l'environnement. Milner et Petrides ont mis au point un test dit de tri de cartes de Wisconsin auquel échouent, très sélectivement, les malades frontaux. L'examineur demande au sujet de compléter à quatre un lot de trois cartes, prises dans un ensemble plus large, par exemple sur la base de la communauté de couleur des figures. Le patient ne reçoit aucune aide sauf qu'il est averti si la réponse est correcte ou non. Soudain, sans prévenir le sujet, l'examineur change la règle de classement. Le sujet normal s'en rend compte rapidement et s'adapte. Le sujet frontal, par contre, met un temps considérable à changer de stratégie et persévère dans l'erreur. Il montre des difficultés à ajuster sa réponse à des stimuli nouveaux, peut-être, comme le suggère B. Milner, parce qu'il génère moins d'hypothèses. Le sujet frontal échoue également à un autre test, dit de Corsi. De nombreuses cartes sont présentées successivement au patient auquel il est ensuite demandé d'évaluer l'occurrence relative dans le temps de figures caractéristiques. Le malade présente clairement des difficultés à évaluer cette répartition dans le temps.

Les lésions frontales affectent aussi les activités cognitives proprement dites : compréhension d'un tableau, logique du discours, opérations arithmétiques engageant une série de maillons successifs subordonnés les uns aux autres. Lorsqu'il raconte une histoire connue comme « le petit chaperon rouge » (Lhermitte), le malade frontal s'embrouille dans les épisodes, laisse des associations parasites interférer avec le sens général du récit, n'effectue

pas les sélections propres au contexte... Il conserve les distinctions catégorielles, identifie le sens de manière adéquate, il possède donc toujours « l'entendement » mais la faculté de « raisonner » est sévèrement perturbée. Shallice (1980) a mis au point un test qui démontre ce point de manière quantitative. On dispose devant le sujet 3 boules de couleurs différentes et 3 tiges verticales fixes de longueurs variées pouvant accommoder respectivement 3, 2 ou 1 boule. On demande à celui-ci de développer une stratégie qui permette d'atteindre une configuration finale de boules à partir d'une configuration initiale en un *minimum* de déplacements. Les patients avec une lésion du lobe frontal *gauche* présentent un déficit manifeste dans leur réponse à ce test. Selon Shallice, les patients ont conservé le système « routinier » d'exploitation des ressources (contention scheduling). Mais ils ont perdu un système hiérarchiquement supérieur, de « supervision attentive » (supervisory attentional system) qui leur permet d'élaborer des plans dans des situations de non-routine et de sélectionner des schémas appropriés à ceux-ci tout en capturant des erreurs susceptibles d'intervenir dans la réalisation du plan. Le cortex frontal interviendrait, en quelque sorte, dans l'élaboration du « sens critique ».

Sur la base des données anatomiques, physiologiques et neuropsychologiques chez l'homme et chez l'animal, diverses *théories* ont été proposées sur les fonctions des lobes frontaux. Teuber (1964-1972) s'oppose aux conceptions cybernétiques fondées sur le traitement de l'information (avec boucles de rétroaction) défendues par Pribram (1960-1973) en suggérant que le point de départ des opérations soumises au contrôle du cortex préfrontal est *central* et non périphérique. Le sujet élabore, à chaque instant, une représentation interne du monde extérieur où se construisent des « anticipations » d'action sur celui-ci. Pour Teuber, le cortex frontal produirait une décharge corollaire « avertissant » les aires sensorielles primaires et secondaires des mouvements à venir de sorte que la perception interne du monde extérieur reste invariante. Nauta (1971-1973) souligne l'importance des relations du cortex préfrontal avec le système limbique et donc avec le milieu intérieur, les réponses affectives et les motivations ; ces connexions réciproques permettraient au sujet d'évaluer les composantes affectives des stratégies envisagées et d'établir des plans de déroulement temporel avec points de références affectifs. Fuster (1980-1981) insiste sur le rôle du cortex préfrontal dans la structuration temporelle des comportements avec trois fonctions subordonnées : d'anticipation, de mémoire provisionnelle et de contrôle de l'interférence dans la réalisation l'exécution d'un but ou d'une intention. Enfin, Luria (1973) propose une théorie générale de l'organisation fonctionnelle du cerveau humain en trois unités : 1) l'ensemble *réticulo-frontal* règle l'éveil et le tonus mental et rend possible les formes les plus complexes d'activité consciente ; 2) la partie *postérieure* du cerveau (aires sensorielles primaires et d'association) traite l'information et prépare les programmes ; 3) le *lobe frontal* dirige, planifie et règle par le truchement du langage, crée les programmes et les évalue. Selon

lui, le lobe frontal constitue une « super structure » qui se situe hiérarchiquement *au dessus* de toutes les autres. Ce « niveau » supérieur correspondrait, en première approximation, au niveau de la « connaissance » de Newell qui serait celui de la « raison pure » de Kant. Le cortex préfrontal se présente donc comme un composant majeur, mais pas unique, des architectures de la raison.

SÉMINAIRES

Seconds messagers et communication neuronale

— 16 mars, C. KORDON : Régulations multifactorielles dans le système hypothalamo-hypophysaire : interactions entre récepteurs et mécanismes de couplage.

— 23 mars, J.M. ISRAEL : Propriétés électriques des cellules antéhypophysaires et leur modulation : rôle dans la libération d'hormones.

— 30 mars, H. GESRSCHENFELD : Modulation des canaux calcium par des neurotransmetteurs dans les neurones de mollusque.

— 6 avril, J. BOCKAERT : les G protéines dans le système nerveux.

— 27 avril, C. LOUDES : Implication des seconds messagers dans la libération des neuropeptides. Corrélations avec les mécanismes vésiculaires.

— 4 mai, C. FRELIN : le pH, messenger intercellulaire.

— 11 mai, M. CHABRE : Contrôle des canaux ioniques dans les récepteurs sensoriels.

— 18 mai, R. LAUFER : Seconds messagers dans le muscle squelettique : importance dans le développement de la jonction neuromusculaire.

— 25 mai, J. MALLET : Seconds messagers et régulation d'expression génique dans la cellule nerveuse.

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 5 thèmes principaux :

1. L'organisation transmembranaire du récepteur nicotinique de l'acétylcholine ;

2. Les effets allostériques d'une hormone thymique, la thymopoiétine, sur la désensibilisation du récepteur de l'acétylcholine ;
3. Développement de la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire et de la synapse électromotrice.
4. Facteurs de croissance produits par le muscle et actifs sur les neurones spinaux de la moëlle épinière ;
5. Modèles d'apprentissage par sélection dans des réseaux formels de neurones.

I. ORGANISATION TRANSMEMBRANAIRE DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE (ACh)

a) *Site de liaison de l'acétylcholine* (collaboration avec C. HIRTH et M. GÆLDNER, Strasbourg et J.Y. CHANG, Ciba-Geigy, Bâle).

Un réactif de photoaffinité du site de liaison de l'acétylcholine, le pN-N-diméthylaminobenzène diazonium fluoroborate (DDF), marque la sous-unité α du récepteur de l'acétylcholine de *Torpedo marmorata* dans son état natif et de manière sensible à la carbamylcholine au niveau de trois fragments peptidiques distincts. Le peptide majeur correspond au segment α -179-207, et les acides aminés marqués par le DDF tritié sont la *tyrosine 190*, les *cystéines 192* et *193* (et éventuellement quelques acides aminés suivants). Ces acides aminés sont localisés dans le grand domaine hydrophile amino terminal et se trouvent donc exposés, au moins en partie, à la fente synaptique.

b) *Site de haute affinité des bloquants non compétitifs du canal ionique* (collaboration avec J.Y. Chang, Ciba-Geigy, Bâle, et F. Lederer, Hôpital Necker, Paris).

La chlorpromazine-tritiée, bloquant non compétitif du canal ionique, est incorporée dans la sous-unité δ au niveau de la *sérine 262* d'une manière sensible à la phencyclidine. Cet acide aminé est situé dans le segment hydrophobe N° II qui n'est pas homologue des régions marquées par le DDF et qui peut contribuer, éventuellement, à la paroi du canal ionique. Dans la sous-unité β , la chlorpromazine-tritiée marque la *sérine 254*, qui se trouve à une position homologue de la *sérine 262* de la chaîne δ , ainsi que la *leucine 257*, qui se trouve à un tour d'hélice α de la *sérine 254*. Ce résultat est en accord avec la notion que le site unique de haute affinité pour les bloquants non compétitifs est situé dans l'axe de symétrie de la molécule de récepteur. Des expériences de mélange rapide avec l'acétylcholine montrent que la vitesse de fixation de la chlorpromazine-tritiée sur ce site s'accroît de 100 à 1 000 fois dans les conditions où le canal ionique est ouvert. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse selon laquelle le site de haute affinité des bloquants non compétitifs fait partie du canal ionique.

II. EFFETS ALLOSTÉRIQUES DE L'HORMONE THYMIQUE, LA THYMOPOIÉTINE, SUR LA DÉSENSIBILISATION DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE

(collaboration avec G. GOLDSTEIN, Ortho Pharmaceutical, New-Jersey, U.S.A.)

Des expériences d'enregistrements de canaux uniques par voltage imposé sur des fragments de membranes de myotubes de souris C2 et des expériences de liaison à l'équilibre ou après mélange rapide montrent que la thymopoiétine (2-200 nM) déplace l'équilibre conformationnel du récepteur de l'acétylcholine en faveur d'un état de haute affinité désensibilisé et accroît la vitesse de transition vers cet état. Cette observation est en accord avec une implication de la thymopoiétine dans la pathologie de la *myasthenia gravis*, une maladie qui a été mise en relation par G. Goldstein avec une thymite autoimmune.

III. DÉVELOPPEMENT DE LA MEMBRANE POSTSYNAPTIQUE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE ET DE LA SYNAPSE ÉLECTROMOTRICE

a) *Localisation chromosomique des gènes codant pour les sous-unités du récepteur nicotinique du muscle chez la souris* (collaboration avec J. MERLIE, Washington University, St-Louis, U.S.A., J.L. GUÉNET et B. ROBERT de l'Institut Pasteur)

La localisation chromosomique des gènes codant pour les sous-unités α , β , γ et δ du récepteur nicotinique du muscle a été déterminée par l'analyse du polymorphisme de restriction entre les deux espèces de souris *Mus musculus domesticus* (DBA/2) et *Mus spretus* (MS). L'analyse de la descendance du croisement en retour interspécifique (DBA/2 \times SP1) \times DBA/2 montre que le gène de la sous-unité α ségrège avec le gène de l'actine- α cardiaque sur le chromosome 17, que le gène de la sous-unité β est situé sur le chromosome 11 et que les gènes des sous-unités γ et δ sont liés et localisés sur le chromosome 1.

b) *Analyse de la région 5' terminale et promotrice du gène codant pour la sous-unité α du récepteur de l'acétylcholine de poulet* (collaboration avec P. DAUBAS et B. BOURACHOT, Institut Pasteur)

La région flanquante 5' du gène codant pour la sous-unité α de poulet a été cartographiée et séquencée. Elle inclut les boîtes TATA et CAAT ainsi qu'un site de liaison potentiel SP1. Le même site d'initiation de la transcription en ARN messager est utilisé avec les muscles innervé et dénervé. Quand cette région promotrice (qui inclut 850 paires de bases) est insérée en amont du

gène codant pour la chloramphénicol acétyltransférase, le vecteur obtenu exprime, après transfection, un haut niveau de chloramphénicol acétyltransférase dans des myotubes C2.7, mais pas dans des myoblastes C2.7 ni dans les cellules non myogéniques 3T6.

c) *Effet du CGRP sur le nombre de molécules de récepteur de surface* (collaboration avec T. HÖKFELT, Karolinska Institute, Stockholm, Suède)

Le CGRP (calcitonin-gene-related-peptide) est un peptide codé par le gène de la calcitonine qui est détecté par des méthodes immunochimiques dans les motoneurones de la moëlle épinière de poulet et dans les embryons à partir du 9^e jour. Lorsque le CGRP est ajouté à des cultures primaires de myotubes de poulet, on observe un accroissement d'environ 1,5 fois (1 μ M) du nombre de molécules de récepteur de surface sans changement de sa vitesse de dégradation. L'effet du CGRP est indépendant de celui provoqué par la tétrodontoxine, un bloquant de l'activité électrique membranaire, mais pas de celui produit par la toxine cholérique, un activateur de l'adénylate cyclase.

IV. FACTEURS DE CROISSANCE PRODUITS PAR LE MUSCLE ET ACTIFS SUR LES NEURONES SPINAUX DE LA MOËLLE ÉPINIÈRE

La purification de l'un de ces facteurs appelé « néonatal » est en progrès. Ce facteur stimule de manière différentielle l'extension de neurites des neurones de la partie antérieure du cerveau embryonnaire de poulet.

V. MODÈLES D'APPRENTISSAGE PAR SÉLECTION DANS DES RÉSEAUX FORMELS DE NEURONES

(collaboration avec S. DEHAENE, Maison des Sciences de l'Homme et avec G. TOULOUSE et J.P. NADAL, de l'Ecole Normale Supérieure)

Un modèle d'apprentissage par sélection fondé sur les développements récents de la mécanique statistique des systèmes désordonnés, la théorie des verres de spin, a été proposé. Ce modèle diffère du modèle instructif de Hopfield du fait que l'apprentissage s'accompagne de l'élimination progressive de branches d'un arbre complexe d'états d'énergie. La détérioration catastrophique de la mémoire due à la surcharge qui caractérise le modèle d'Hopfield est remplacé par une mémoire de capacité finie lorsque la valeur des efficacités synaptiques est, par exemple, maintenue entre des limites fixes. Suivant un schéma de ce type, ou palimpseste, l'oubli devient un processus actif qui résulte de l'interférence entre traces de mémoire superposées. Ce modèle présente des propriétés semblables à la mémoire à court terme chez l'homme. Finalement, un modèle de réseau de neurones qui apprend des séquences temporelles (mélodies) par sélection est proposé sur la base, en particulier, de

« triades » synaptiques composées de trois neurones distincts qui produisent des modifications d'efficacité synaptique à court terme par interactions hétéro-synaptiques et suivant une règle de Hebb locale transmise par des récepteurs allostériques.

PUBLICATIONS

1986 (fin)

Articles :

— Characterization of the transient agonist-triggered state of the acetylcholine receptor covalently labeled by the noncompetitive blocker [³H] chlorpromazine : additional evidence for the open channel conformation. T. HEIDMANN et J.P. CHANGEUX. *Biochemistry* 25, 6109-6113.

— Chromosomal localization of muscle nicotinic acetylcholine receptor genes in the mouse. O. HEIDMANN, A. BUONNANO, B. GEOFFROY, B. ROBERT, J.L. GUÉNET, J.P. MERLIE et J.P. CHANGEUX. *Science* 234, (Washington) 866-868.

— A photoaffinity ligand of the acetylcholine binding site predominantly labels the region 179-207 of the alpha subunit on native acetylcholine receptor from *Torpedo marmorata*. M. DENNIS, J. GIRAUDAT, F. KOTZYBA-HIBERT, M. GOELDNER, C. HIRTH, J.Y. CHANG et J.P. CHANGEUX. *FEBS Lett.* 207, 243-249.

Revue :

— Coexistence of neuronal messengers and molecular selection. J.P. CHANGEUX. *Progr. Brain Res.* 68, 373-403.

— Tertiary structure of the nicotinic acetylcholine receptor probed by photolabeling and protein chemistry. J. GIRAUDAT, M. DENNIS, T. HEIDMANN, J.P. CHANGEUX, R. BISSON, C. MONTECUCCO, F. KOTZYBA-HIBERT, M. GOELDNER, C. HIRTH, et J.Y. CHANG. *In* : « Nicotinic acetylcholine receptor. Structure and function ». *Nato Asi Series, Series H : Cell Biology*, vol.3, A. Maelicke, ed. Springer-Verlag Berlin, p. 103-114.

— Creation of a data base to process neurophysiological results obtained in the cerebellum. M. ALAA EL DIN, C. MULLE, N. DELHAYE-BOUCHAUD et J. MARIANI. *In* : « Proceedings of the International Congress » on « Signal processing in Clinical and Experimental Neurophysiology of the Central nervous system », edited by L. COURT, S. TROCHERIS and J. DOUCET. *L'Abbaye de Melleray, CSOM Publishers, part II*, pp. 678-696.

— Neurite promoting factors for embryonic spinal neurons : studies on development in the chick and possible importance for the understanding of

degenerative disorders of the nervous system. T. TAGUCHI et C.E. HENDERSON. *In* : Pierre Fabre Monograph Series Vol. 1, « New Concepts in Alzheimer's Disease ». M. BRILEY, A. KATO and M. WEBER, ed. McMillan London, pp. 203-215.

Articles :

1987

— Neural networks that learn temporal sequences by selection. S. DEHAENE, J.P. CHANGEUX et J.P. NADAL. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 84, 2727-2731.

— A 5' flanking region of the chicken acetylcholine receptor alpha-subunit gene confers tissue-specificity and developmental control of expression in transfected cells. A. KLARSFELD, P. DAUBAS, B. BOURRACHOT, et J.P. CHANGEUX *Mol. Cell Biol.* 7, 951-955.

— Calcitonin-gene-related-peptide elevates cyclic AMP levels in chick skeletal muscle : possible neurotrophic role for a coexisting neuronal messenger. R. LAUFER et J.P. CHANGEUX. *EMBO J.* 6, 901-906.

— Structure of a high-affinity binding site for noncompetitive blockers of the acetylcholine receptor : ³H chlorpromazine labels homologous residues in the beta and delta chains. J. GIRAUDAT, M. DENNIS, T. HEIDMANN, P.T. HAUMONT, F. LEDERER et J.P. CHANGEUX. *Biochemistry* 26, 2410-2418.

— Calcium dependent effect of the thymic polypeptide, thymopoietin, on the desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor. F. REVAH, C. MULLE, C. PINSET, T. AUDHYA, G. GOLDSTEIN et J.P. CHANGEUX. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 3477-3481.

— *In situ* localization of soluble and filamentous actin in *Torpedo marmorata* electrocyte. E. KORDELLI, J. CARTAUD, H.O. NGHIÊM et J.P. CHANGEUX. *Biol. Cell* 59, 61-68.

— Calcitonin-gene-related-peptide and muscle activity regulate acetylcholine receptor α -subunit mRNA levels by distinct intracellular pathways. B. FON-TAINE, A. KLARSFELD et J.P. CHANGEUX. *J. Cell Biol.* (sous presse).

— Immunoblots analysis of circulating antibodies against muscle proteins in amyotrophic lateral sclerosis and other neurological diseases. S.L. HAUSER, P.A. CAZENAVE, O. LYON-CAEN, E. TAGUCHI, E. BARBIER, M. HUCHET, H. NURET, J.P. CHANGEUX et C.E. HENDERSON. *Neurology* 36, 614-618.

— Extracts of muscle biopsies from patients with spinal muscular atrophies inhibit neurite outgrowth from spinal neurons *in vitro*. C.E. HENDERSON, S.L. HAUSER, M. HUCHET, F. DESSI, F. HENTATI, T. TAGUCHI, J.P. CHANGEUX et M. FARDEAU. *Neurology* 37, 1361-1364.

— A sub-population of embryonic telencephalic neurons survive and develop *in vitro* in response to factors derived from the periphery. T. TAGUCHI,

M. HUCHET, M. ROA, J.P. CHANGEUX et C. HENDERSON. Dev. Brain Res. (sous presse).

— Peripheral maps and synapse elimination in the cerebellum of the rat. I. Representation of peripheral inputs through the climbing fiber pathway in the posterior vermis of the normal adult rat. C. MULLE, N. DELHAYE-BOUCHAUD et J. MARIANI. Brain Res. 421, 194-210.

— Peripheral maps and synapse elimination in the cerebellum of the rat. II. Representation of peripheral inputs through the climbing fiber pathway in the posterior vermis of the X-irradiated adult rat. J. MARIANI, C. MULLE, B. GEOFFROY et N. DELHAYE-BOUCHAUD. Brain Res. 421, 211-225.

— Neuronal death and synapse elimination in the olivo-cerebellar system. III. Cell counts in the inferior olive of developing rats X-irradiated from birth. B. GEOFFROY, H. SHOJAEIAN, N. DELHAYE-BOUCHAUD et J. MARIANI. Neuroscience (sous presse).

— Decreased number of cells in the inferior olivary nucleus of the adult mouse (+/sg) heterozygous for the staggerer gene. H. SHOJAEIAN, N. DELHAYE-BOUCHAUD et J. MARIANI. Neuroscience 22, 91-97.

Revue :

— The acetylcholine receptor and molecular models for short and long term learning. J.P. CHANGEUX, A. KLARSFELD et T. HEIDMANN. In : Dahlem Konferenzen « The cellular and molecular bases of learning ». J.P. CHANGEUX and M. KONISHI, ed. Wiley : London, p. 31-83.

— The acetylcholine receptor molecule : allosteric sites and the ion channel. J.P. CHANGEUX et F. REVAH. Trends in Neurosci. 10, n° 6, 245-250.

— Allosteric receptors and molecular models of learning. J.P. CHANGEUX et T. HEIDMANN. In : « Synaptic Function », G. EDELMAN, W.E. GALL et W.M. COWAN, Ed. John Wiley, New-York, 549-604.

— Allosteric sites and conformational transitions of the acetylcholine receptor : models for short-term regulation of receptor response. J.P. CHANGEUX, J. GIRAUDAT, M. DENNIS, M. GOELDNER, C. HIRTH, C. MULLE, F. REVAH, A. DEVILLERS-THIÉRY et T. HEIDMANN. In : « Receptor-receptor interactions : a new intramembrane integrative mechanism », K. FUXE et L. AGNATI, ed. MacMillan Press (sous presse).

— The acetylcholine receptor : functional organization and evolution during synapse formation. J.P. CHANGEUX, A. DEVILLERS-THIÉRY, J. GIRAUDAT, M. DENNIS, T. HEIDMANN, F. REVAH, C. MULLE, O. HEIDMANN, A. KLARSFELD, B. FONTAINE, R. LAUFER, H.O. NGHIÊM, E. KORDELI et J. CARTAUD. Proceedings of the 10th International Symposium of the Taniguchi Foundation : Strategy and Prospects in Neuroscience (sous presse).

— The *Torpedo* electrocyte : a model system for the study of receptor-

cytoskeleton interaction. E. KORDELI, J. CARTAUD, H.O. NGHIÊM et J.P. CHANGEUX. *J. Recep. Res.* 7, 77-88.

— Neurosciences and Human Freedom : Proceedings of the International meeting on : effects of recent technological advances on human rights, organized by the International Science Council and U.N.E.S.C.O.. J. MARIANI, Barcelona, 25-28 March 1985 (sous presse).

THÈSE D'ÉTAT

Thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences Naturelles soutenue en novembre 1986 : J. GIRAUDAT. Etude de l'organisation fonctionnelle des chaînes polypeptides du 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 :

— Colloque d'animation I.N.S.E.R.M. « Mécanismes de transduction membranaire : physiologie et pathologie des seconds messagers intracellulaires », Fréjus, 25-28 juin 1986.

— Biochemical Society 100th anniversary meeting « Molecular biology of the nervous system », Université de Cambridge, Grande-Bretagne, 2-4 juillet 1986.

— Sixth International Congress on Neuromuscular Diseases, Los Angeles, California, U.S.A., 6-11 juillet 1986.

— Symposium « Cellular Mechanisms of Conditioning and Behavioral Plasticity », International Union of Psychological Sciences, University of Washington, Seattle, U.S.A., 9-12 juillet 1986.

— Séminaire « The acetylcholine receptor and molecular models for short and long term changes of synapse properties », Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire, Heidelberg, R.F.A., 22 juillet 1986.

— International Summer School « Membrane Receptors, Dynamics and Energetics », Spetsai, Grèce, 17-30 août 1986.

— 17th FEBS Meeting, Berlin, R.F.A., 24-29 août 1986.

— Congrès de la Société Française de Chimie, Maison de la Chimie, Paris, 8-12 septembre 1986.

— Symposium « Purification, Biosynthèse, Régulation des Récepteurs Membranaires », Cap d'Agde, 8-12 septembre 1986.

— Conférences « Le fonctionnement du cerveau » et « Développement du cerveau et de la connaissance », colloque Wright pour la Science, Genève, 15-17 septembre 1896.

— Conférence « The acetylcholine receptor during synapse formation », Université de Stockholm, Suède, 8 octobre 1986.

— Wenner Gren Center International Symposium « Receptor-Receptor interactions : a new intramembrane integrative mechanism », Stockholm, Suède, 9-11 octobre 1986.

— 10th Gwatt Workshop « Physics and the living matter », Gwatt, Suisse, 16-18 octobre 1986.

— Symposium « Frontières en biologie » à l'occasion du 10^e Anniversaire du Centre d'Immunologie I.N.S.E.R.M., C.N.R.S. de Marseille, Luminy, 7 novembre 1986.

— 16th Annual Meeting Society for Neuroscience, IBRO Symposium « Perspectives in Neuroscience », Washington, U.S.A., 9-14 novembre 1986.

— 10th International Symposium « Strategy and Prospects in Neuroscience », Taniguchi Foundation, Kyoto, Japon, 16-19 novembre 1986.

— Conférence à l'Unité de Neurochimie Normale et Pathologique, I.N.S.E.R.M. U.44, Strasbourg, 3 décembre 1986.

— Colloque I.N.S.E.R.M. « Communication cellulaire et pathologique », La Sorbonne, 17-19 décembre 1986.

— Conférence sur le cerveau, Institut Français d'Athènes, Grèce, 19 janvier 1987.

— 11th Symposium Institut Pasteur, Institut Weizmann « Recent Developments in Neurobiology », Rehovot, Israël, 11-14 février 1987.

— Symposium « Frontiers of Neuroscience ». Annual Meeting of the American Association for the Advancement of Science, Chicago, Illinois, U.S.A., 14-18 février 1987.

— Conférence « The acetylcholine receptor : a model for short and long term regulation of synapse properties », The University of Illinois, College of Medicine, Chicago, U.S.A., 19 février 1987.

— Symposium « New Frontiers in Neurobiology », Consiglio Nazionale delle Ricerche, Rome, Italie, 21 février 1987.

— Conférence « The acetylcholine receptor : fonctionnal organization and molecular mechanism for short and long term changes of synapse properties », Juan March Foundation, Madrid, Espagne, 9 mars 1987.

— Table-Ronde Roussel-Uclaf « Structure, mechanism and regulation of ionic channels », Paris, 26-27 mars 1987.

— Conférence « Les bases matérielles de la pensée », séminaire « Les idées scientifiques actuelles », Fondation Saint-Simon, Paris, 9 avril 1987.

— U.C.L.A. Symposium « Molecular Biology of the Human Brain », Keystone, Colorado, U.S.A., 19-26 avril 1987.

— ISN-ASN Joint Meeting Neurochemistry 87, Symposium « Molecular aspects of learning and memory », La Guaira, Vénézuéla, 31 mai-6 juin 1987.

— Conférence « Acetylcholine receptor protein : a model of ligand-regulated ion channel », Meeting « Membrane Transport and Receptors », Berkeley, Californie, U.S.A., 14-18 juin 1987.

— Conférence à l'University of Southern California, Los Angeles, Californie, U.S.A., 18 juin 1987.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— Conférence « Synaptogenesis in the visual cortex of the macaque monkey », 11th Symposium Instituts Pasteur — Weizmann « Recent developments in Neurobiology », Rehovot, Israël, 11-14 février 1987.

— Discussant Dahlem Conference « Neurobiology of Neocortex », Berlin, R.F.A., 17-22 mai 1987.

Michael DENNIS :

— Conférence « Amino acids of the nicotinic acetylcholine receptor subunits photolabeled by the non-competitive blocker chlorpromazine », Tenth American Peptide Symposium, Washington University, St Louis, Missouri, U.S.A., 23-28 mai 1987.

Anne DEVILLERS-THIÉRY :

— Séminaire à l'Université Debrecen, Hongrie, 14 juillet 1986.

— Séminaire à l'Université de Poitiers (DEA), 18 octobre 1986.

— 1^{er} Congrès franco-chinois de Neurobiologie, Chine, 12-20 janvier 1987.

— Conférence, DEA de Pharmacologie Moléculaire, Université Paris V, 20 janvier 1987.

Bertrand FONTAINE :

— Conférence « Rôle trophique possible d'un neuropeptide coexistant avec l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire », Réunion Internationale de la Société Française de Neurologie, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 11-12 juin 1987.

Jérôme GIRAUDAT :

— Conférence « Mechanism of action of the nicotinic acetylcholine receptor », N.A.T.O. Advanced Research Workshop, Santorin, Grèce, mai 1986.

Christopher HENDERSON :

— 10th European Neuroscience Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

— Titisee Conference « Molecular factors involved in the development of the nervous system », Titisee, R.F.A., 8-12 octobre 1986.

— European Science Foundation Course « Cellular Interactions and Ontogenesis of the Nervous System », Centre de Neurochimie du C.N.R.S., Strasbourg, 14-15 juillet 1987.

— Conférence « Amyotrophies spinales infantiles. Inhibiteurs de la croissance axonale », Réunion Internationale de la Société Française de Neurologie, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 11-12 juin 1987.

André KLARSFELD :

— Conférence générale sur la Neurobiologie. Enseignement de 1^{re} année à l'E.N.S.T.A., Paris, 25 juin 1986.

— Colloque « Expression génétique au cours de la myogénèse », EMBO Workshop, Ile de Bandor, Bandol, 31 août-6 septembre 1986.

— Symposium « Purification, Biosynthèse, Régulation des Récepteurs Membranaires », Cap d'Agde, 8-12 septembre 1986.

— Conférence « Regulation of the chicken acetylcholine receptor α -subunit gene in cultured muscle cells », 11th Symposium Institut Pasteur — Institut Weizmann « Recent Developments in Neurobiology », Rehovot, Israël, 11-14 février 1987.

— Conférence « Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine », Cours de DEA de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Ecole Normale Supérieure, Paris, 19 mars 1987.

Ralph LAUFER :

— Conférence « Characterization of tachykinin receptor subtypes using selective ligands », Meeting « Substance P and Neurokinins », Montréal, Canada, 20-23 juillet 1986.

— Séminaire « Seconds messagers dans le muscle squelettique : importance dans le développement de la jonction neuromusculaire », Chaire de Communications Cellulaires « Seconds messagers et communication neuronale », Collège de France, 18 mai 1987.

Hoàng-Oanh NGHIÊM :

— Séminaire « The electromotor synapse : AChR, 43K and cytoskeletal proteins », Université de Milan, Italie, 20 novembre 1986.

Frédéric REVAH :

— Conférence « Pharmacological characterization of the non competitive blocker binding site of the acetylcholine receptor », N.A.T.O. Advanced Research Workshop, Santorin, Grèce, mai 1986.

— Conférence : « The acetylcholine receptor : an allosteric membrane protein », Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan, New Jersey, U.S.A., 22 juin 1987.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Médaille d'Or, Consiglio Nazionale delle Ricerche, for « outstanding contribution to neurobiology », Rome, 21 février 1987.

Jérôme GIRAUDAT :

— Prix « Fondation André Policard-Lacassagne », Académie des Sciences, mai 1987.