

Communications cellulaires

M. Jean-Pierre CHANGEUX, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Le cours de cette année intitulé « Cognition et émotion : bases neurales et modélisation » fait suite aux enseignements des deux années précédentes consacrés aux fondements neurobiologiques des fonctions cognitives et de l'interaction sociale. Il a permis de définir la notion d'émotion et d'affect dans la relation entre le cognitif et le social. Pour introduire la problématique du cours, la réflexion s'est portée sur les bases neurales de la contemplation de l'œuvre d'art, sa création et son évolution culturelle. Les architectures neurales du plaisir esthétique engagent, en toute vraisemblance, des ensembles de neurones appartenant au lobe frontal et au système limbique ainsi que les réseaux de la mémoire à long terme. La singularité et la cohérence de l'œuvre d'art, s'accompagnant d'une exploitation savante du pouvoir émotionnel des images et des contraintes de la mémoire à long terme, créent une catharsis qui, selon Schiller, « réconcilie les lois de la raison avec les intérêts des sens ».

Les émotions sont des états internes du moi, subjectifs et passifs, avec tonalité agréable ou désagréable, des « mouvements des esprits, confus, obscurs », qui, pour Descartes, se distinguent « des actions ou volontés et des significations des connaissances ». Darwin retrouve chez les animaux la plupart des émotions éprouvées par l'homme. Elles interviennent, selon lui, dans « l'économie des excitations du système nerveux », et représentent des « quantités de force nerveuse engendrées et mises en liberté toutes les fois que le système cérébro-spinal est excité ». Une définition aussi physicaliste des émotions se retrouve chez Freud qui considère celles-ci comme résultant « de la somme d'excitations qui possède toutes les caractéristiques d'une quantité, augmente, diminue, se déplace comme une charge électrique est répartie à la surface du corps... ».

Les émotions interviennent dans l'homéostasie, l'autorégulation (Panksepp, Rolls) ; elles servent à l'*adaptation des conduites* (P. Fraisse) ; elles participent

à un système *d'autoévaluation* qui entre en activité de manière différentielle lors de l'anticipation ou de la survenue d'événements gratifiants ou non. Panksepp (1982) distingue chez le rat (et chez l'homme) quatre émotions fondamentales : anticipation ou « désir » (expectancy), colère, détresse et peur, qui, selon lui, naissent de l'activité de circuits cérébraux distincts. Ceux-ci seraient câblés de manière génétiquement déterminée, possèderaient un rôle organisateur sur le comportement en activant et inhibant des classes d'action reliées entr'elles, s'auto-entretiendraient au-delà des circonstances précipitantes et pourraient être renforcés de manière conditionnelle par un stimulus neutre. Cette « phrénologie des émotions » fait intervenir, selon Panksepp, des circuits trans-diencephaliques fondamentaux qui engagent, en premier lieu, l'hypothalamus, ainsi que d'autres éléments du système limbique qui forment le circuit de Papez : cortex cingulaire, hippocampe, thalamus, avec, en plus, septum et amygdale.

Les circuits du *désir* sont, selon Panksepp, isomorphes des circuits engagés dans l'autostimulation (Olds et Milner) et incluent les neurones anticipateurs de l'hypothalamus qui répondent à l'approche de la nourriture ou de la boisson. Les catécholamines interviendraient dans l'expression des circuits du désir en accroissant l'autostimulation ; de son côté, l'acétylcholine facilite l'orgasme au niveau de récepteurs nicotiques du septum.

La *colère* engage des circuits isomorphes des points d'auto-interruption distincts des circuits d'autostimulation mais en relation d'inhibition mutuelle avec eux. Ils incluent, en plus de domaines précis de l'hypothalamus découverts initialement par Hess, amygdale et septum. L'acétylcholine stimule la rage.

La *détresse*, selon Panksepp, est « dérivée du principe social » ; elle a lieu lors de l'isolement de l'individu du groupe social. Elle s'exprime chez le cobaye par le cri de détresse poussé par le petit lorsqu'on le sépare de sa mère. L'émission du cri engage des structures du thalamus dorsomédian du septum et de l'aire préoptique. La morphine décroît l'occurrence du cri de détresse ; la naloxone, antagoniste des opiacés, l'augmente.

La *peur* ou l'anxiété se manifestent, chez le rat, par une réaction de fuite. Les benzodiazépines (et les barbiturates) calment l'anxiété en stimulant la réponse inhibitrice du récepteur de l'acide γ -aminobutyrique.

L'anxiété engage, en priorité, selon J. Gray, le système septo-hippocampique qui sert de comparateur (Vinogradova) et, en particulier, intervient dans la distinction entre le présent et le « déjà-vu ». Le comparateur inclut un « générateur de prédictions » qui, lorsqu'il y a désaccord (nouveau) entraîne l'anxiété et, de ce fait, provoque l'inhibition des organes moteurs, un changement de plan et le test de nouvelles hypothèses. Le modèle de Gray porte sur des conduites globales, plus générales que l'anxiété proprement dite et se rapproche des schémas du Darwinisme mental. Il est intéressant que Freud

mentionne que les « conflits d'idée ne sont que l'expression de combats entre les différentes pulsions » et souligne l'existence d'une « lutte pour la vie dans la psyché », en particulier entre les pulsions prises globalement et les exigences et limites imposées par la civilisation. L'anxiété, et d'une manière générale les *émotions*, interviendraient dans l'évaluation inconsciente de cette lutte.

SÉMINAIRES

Mécanismes cellulaires et moléculaires d'apprentissage

— 13 mars, P. ASCHER : Les récepteurs du glutamate et la potentiation de longue durée.

— 20 mars, M.-P. ROISIN : La potentiation à long terme : modèles pré- et post-synaptiques dans l'hippocampe.

— 17 avril, A. BARANYI : Biophysical and molecular basis of long term-potential in neocortex.

— 24 avril, C. MULLE : Modèles moléculaires de régulation post-synaptique.

— 22 mai, J. BOCKAERT : L'acide arachidonique et ses dérivés : des messagers trans-synaptiques interviennent-ils dans la potentiation de longue durée ?

— 29 mai, Y. FRÉGNAC : Co-activité et capacités d'apprentissage des cellules du cortex visuel : un modèle de plasticité synaptique.

— 5 juin, S. LAROCHE : Une potentialisation synaptique dans l'hippocampe est associée à l'apprentissage : arguments électrophysiologiques et moléculaires.

— 12 juin, F. CREPEL : Développement et plasticité des récepteurs d'acides aminés au niveau des cellules de Purkinje du cervelet.

— 19 juin, S. DEHAENE : Modèles élémentaires de fonctions cognitives.

COMPTE RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE
DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

I. ORGANISATION FONCTIONNELLE DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE

1. *Site actif et canal ionique* (coll. avec C. HIRTH et M. GOELDNER, Strasbourg, et F. LEDERER, Paris)

La photo-décomposition par transfert d'énergie du complexe établi entre un ligand d'affinité radioactif et le site récepteur entraîne le marquage de plu-

sieurs acides aminés tous situés dans le grand domaine hydrophile NH₂-terminal de la sous-unité α . Un bloquant du canal ionique, la chlorpromazine, s'incorpore aux sous-unités du récepteur dans un domaine topologiquement distinct. Les acides aminés marqués sur les chaînes α et γ sont, en effet, les sérines α -248 et γ -257 homologues des sérines marquées sur les chaînes β et δ (Giraudat et coll., 1986, 1987) et appartiennent, comme celles-ci, au segment hydrophobe MII. Ce résultat confirme l'organisation symétrique du site de liaison de la chlorpromazine et du canal ionique.

2. Régulation de la désensibilisation du récepteur nicotinique musculaire par le CGRP

Le « calcitonin-gene-related-peptide » (CGRP) est un neuropeptide qui coexiste avec l'acétylcholine dans les neurones moteurs de la moëlle épinière et dans leurs terminaisons au niveau du muscle squelettique. Appliqué à des cellules musculaires Sol 8 de rat en culture, le CGRP provoque une accélération de la vitesse de désensibilisation du récepteur (enregistrée en particulier par la méthode du « patch-clamp ») par un mécanisme indirect, qui fait intervenir l'AMP cyclique intracellulaire et, vraisemblablement, la phosphorylation du récepteur.

3. Récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans le cortex préfrontal

L'application d'acétylcholine (et de divers agonistes nicotiques) sur des tranches de cortex préfrontal de rat en présence d'éserine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, révèle, lors d'une stimulation électrique, en plus de la réponse muscarinique bien connue, une authentique réponse nicotinique bloquée par la dihydro- β -érythroïdine et par une toxine α de serpent, appelée Toxine F.

II. RÉGULATION D'EXPRESSION DES GÈNES DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE CHEZ LE POULET

1. Expression différentielle du gène codant pour la sous-unité α dans les noyaux situés sous la plaque motrice et dans les noyaux extrajonctionnels au cours du développement

L'hybridation *in situ* de sondes antisens construites à partir de fragments d'ADN génomique de poulet codant pour la sous-unité α , et contenant ou non des séquences exoniques, révèle, dans le muscle PLD de l'embryon de 11 jours, l'ARN mature et ses précurseurs non épissés au niveau de noyaux distribués tout le long de la fibre musculaire. Dans l'embryon de 16 jours, le nombre total des grains distribués le long de la fibre musculaire décroît ; un seul agrégat persiste dans l'embryon de 19 jours et correspond aux noyaux

sous-neuraux. Une extinction progressive de la transcription du gène de la sous-unité α a donc lieu au niveau des noyaux extrajonctionnels au cours du développement de la plaque motrice.

2. Répression par l'activité électrique musculaire de la transcription du gène de la sous-unité α

L'activité électrique de la fibre musculaire entraîne, *in ovo*, la répression de la biosynthèse du récepteur extrajonctionnel. Cette régulation peut être reproduite avec des myotubes de poulet en culture primaire : le blocage de l'activité électrique spontanée de ces myotubes par la tétrodotoxine (TTX) entraîne une augmentation des ARNm précurseurs (pas ou partiellement épissés) de la chaîne α décelés avec des sondes génomiques qui incluent soit l'exon 7, soit les exons 2 et 3. De même, l'hybridation *in situ* de ces cultures primaires avec des sondes strictement introniques révèle un important accroissement de marquage au niveau des noyaux musculaires. On note que, dans un même myotube, des noyaux marqués peuvent coexister avec des noyaux non marqués.

3. Signaux intracellulaires reliant l'activité électrique membranaire à la transcription du gène de la sous-unité α

Lors de la dépolarisation de la membrane cellulaire, la concentration de calcium cytoplasmique s'accroît transitoirement, ce qui entraîne une diminution du nombre de molécules de récepteur de surface. Le traitement des cultures par un bloquant du canal calcium, le vérapamil (10 μM) provoque un accroissement du niveau des ARNm mature et précurseurs d'environ 11,5 fois et cet effet est aboli par l'ionophore spécifique du calcium A23187 (0,25 μM). Le dantrolène qui bloque l'efflux de calcium du réticulum sarcoplasmique a peu d'effet, ce qui exclut un rôle régulateur majeur des ions calcium libérés par le réticulum sarcoplasmique.

L'exposition brève (40 heures) de cultures primaires à l'ester de phorbol TPA, un activateur de la protéine kinase C, bloque l'accroissement d'ARNm de la chaîne α provoqué par la TTX ; une exposition prolongée au TPA, qui entraîne la désensibilisation de la protéine kinase C, lève cette inhibition, de même qu'un traitement par la staurosporine, connue pour inhiber la protéine kinase C. Ces résultats suggèrent que le Ca^{++} intracellulaire et la protéine kinase C interviennent dans la répression de la transcription du gène de la sous-unité α par l'activité électrique.

4. Régulation sous-neurale de l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine

Le CGRP se présente comme un « facteur trophique » potentiel, d'origine neurale, susceptible de contribuer à la maintenance de l'expression des gènes

du récepteur au niveau des noyaux sous-neuraux. Le CGRP à des concentrations 10^{-8} à 10^{-6} M provoque une augmentation du nombre de récepteurs de surface de 30 à 50 % et entraîne un accroissement du niveau d'ARNm mature et de ses précurseurs non épissés environ d'un facteur 3. Cet effet persiste en présence de TTX ou de TPA et se développe sur les cellules en culture primaire plus précocément que la réponse à la TTX.

Le CGRP active l'adénylate cyclase et cause un accroissement du niveau intracellulaire d'AMP cyclique dans les fibres musculaires. Dans les cultures de myotubes de poulets dont les phosphoinositides ont été marqués par l'inositol tritié, le CGRP de rat provoque un accroissement transitoire d' H^3 inositol 1,4,5 - triphosphate, et une élévation plus soutenue d' H^3 inositol 1,3,4 - triphosphate. En présence de lithium, le CGRP entraîne une augmentation d'environ 3 fois du niveau d'inositol monophosphate et cette élévation persiste pendant plus d'une heure. Ces effets sont reproduits par des composés qui, soit stimulent, soit élèvent l'AMP cyclique intracellulaire : ils sont donc transmis, au moins en partie, par l'activation de l'adénylate cyclase. Ces résultats constituent un exemple nouveau d'interaction positive entre l'AMP cyclique et le système des phosphoinositides et suggèrent une action pléiotrope du CGRP sur sa cellule cible.

5. Eléments régulateurs d'ADN et facteurs nucléaires impliqués dans la régulation de la transcription du gène codant pour la sous-unité α du récepteur de l'acétylcholine

L'analyse par délétion de la région flanquante en 5' du gène codant pour la sous-unité α du récepteur de poulet à l'aide de vecteurs CAT dans des cultures primaires *homologues* de myotubes de poulets montre que le segment -110 à -45 confère le contrôle d'expression de ce gène au cours du développement.

D'autre part, des expériences d'empreinte à la DNase I et de retard sur gel indiquent que, parmi les 800 nucléotides situés en amont du gène de structure codant pour la chaîne α , seuls les 140 nucléotides proximaux présentent une interaction significative avec les protéines nucléaires préparées à partir de cultures de myotubes ou de muscles embryonnaires. Trois domaines d'interaction désignés ARI, ARII et ARIII ont été identifiés dans cette région. Le niveau de plusieurs facteurs qui interagissent avec ces éléments d'ADN change lors de la fusion des myoblastes en myotubes (ARIIB et ARIII) et également à la suite de la dénervation (ARIIB et ARIII).

6. Absence de coordination dans la régulation d'expression des gènes codant pour les diverses sous-unités du récepteur de l'acétylcholine dans les myotubes de poulet en culture

Les niveaux des ARN messagers codant pour les sous-unités α , γ et δ s'accroissent en parallèle lors de la différenciation des cellules musculaires en

culture. Au moment où l'activité électrique spontanée apparaît, le niveau d'ARNm codant pour la sous-unité α diminue de manière brutale ; mais il augmente à nouveau, soit en présence de TTX, soit en présence de CGRP ; dans toutes ces conditions, les niveaux d'ARNm codant pour les chaînes γ et δ varient peu.

7. *Régulations posttranscriptionnelles* (collaboration avec le laboratoire de Jean CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris)

La régulation de la transcription est seulement un parmi de nombreux processus qui contribuent à la localisation et à la stabilisation du récepteur de l'acétylcholine dans la membrane postsynaptique. L'association du récepteur avec la protéine extrinsèque de 43KD pourrait constituer l'un de ces processus. L'électrocyte en développement de l'organe électrique de *T. marmorata* représente un système modèle utile pour analyser cette interaction. Des études immunochimiques effectuées à trois stades du développement : 1) 45 mm (longueur du corps), avant l'entrée des terminaisons nerveuses, 2) 80-85 mm, quand les électrocytes innervés présentent une structure asymétrique aplatie et 3) adulte, montrent que, dans l'électrocyte, le récepteur de l'acétylcholine s'agrège indépendamment de la protéine 43K, avant l'entrée des terminaisons nerveuses. L'agrégation du récepteur se produit au moment où une protéine de la matrice extracellulaire, la laminine, apparaît.

PUBLICATIONS

1988 (fin)

Revue :

— Functional organization of the acetylcholine receptor : a model of ligand gated ion channel. F. REVAH et J.P. CHANGEUX. *In* : « Transport through membranes ; carriers, channels and pumps ». Dr. Alberte PULLMAN et al., eds Kluwer Academic Publishers, volume 21, pp. 321-335.

— Asynchronous assembly of the nicotinic acetylcholine receptor and of the peripheral 43KD protein in *Torpedo marmorata* electrocyte during development. J. CARTAUD, E. KORDELI, H.O. NGHIÊM, A. DEVILLERS-THIÉRY et J.P. CHANGEUX. *In* : « Structure and Functions of the Cytoskeleton ». Ed. B.A.F. Rousset. Colloque I.N.S.E.R.M. John Libbey Eurotext Ltd. (1988), vol. 171, pp. 287-291.

— Selectionist mechanisms : a framework for interactionism. S. DEHAENE and J.P. CHANGEUX. *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 633.

— Raison et plaisir. J.P. CHANGEUX. Catalogue de l'exposition « De Nicolo dell'Abate à Nicolas Poussin : aux sources du Classicisme 1550-1650 ». J.P. Changeux et B. Grinbaum Ed., pp. 20-32, Musée de Meaux.

— De la molécule au langage : la biologie du cerveau en plein essor. J.P. CHANGEUX. *Médecine-Science*, 8, 474-475.

— Les facteurs de croissance nerveuse : une hypothèse sur leur rôle dans la pathogénie des amyotrophies spinales infantiles. C.E. HENDERSON et M. FARDEAU. *Rev. Neurol. (Paris)*, 144, 730-736.

1989

Articles :

— Localization of nicotinic acetylcholine receptor α -subunit transcripts during myogenesis and motor endplate development in the chick. B. FONTAINE et J.P. CHANGEUX. *J. Cell Biol.*, 108, 1025-1037.

— Interaction of nuclear factors with the upstream region of the α -subunit gene of chicken muscle acetylcholine receptor : variations with muscle differentiation and denervation. J. PIETTE, A. KLARSFELD et J.P. CHANGEUX. *EMBO J.* 8, 687-694.

— Regulation of muscle AChR α -subunit gene expression by electrical activity : involvement of protein kinase C and Ca^{++} . A. KLARSFELD, R. LAUFER, B. FONTAINE, A. DEVILLERS-THIÉRY, C. DUBREUIL et J.P. CHANGEUX. *Neuron*, 2, 1229-1236.

— Immunoreactive calcitonin gene-related peptide, vaso-active intestinal polypeptide and somatostatin : distribution in developing chicken spinal cord motoneurons and role in regulation of muscle acetylcholine receptor synthesis. M.J. VILLAR, M. ROA, M. HUCHET, T. HÖKFELT, J.P. CHANGEUX, J. FAHRENKRUG, J.C. BROWN, M. EPSTEIN et L. HERSH. *Europ. J. Neurosci.*, 1, 269-287.

— Calcitonin gene-related peptide and cyclic AMP stimulate phosphoinositide turnover in skeletal muscle cells : interaction between two second messenger systems. R. LAUFER et J.P. CHANGEUX. *J. Biol. Chem.*, 264, 2683-2689.

— Asynchronous assembly of the acetylcholine receptor and of the 43KD- ν_1 -protein in the postsynaptic membrane of developing *Torpedo marmorata* electrocyte. E. KORDELI, J. CARTAUD, H.O. NGHIÊM, A. DEVILLERS-THIÉRY et J.P. CHANGEUX. *J. Cell Biol.*, 108, 127-139.

— Pharmacological profile of nicotinic acetylcholine receptors in the rat prefrontal cortex : an electrophysiological study in a slice preparation. C. VIDAL et J.P. CHANGEUX. *Neuroscience*, 29, 261-270.

— Acetylcholine receptor biosynthesis in primary cultures of embryonic chick myotubes. I. Discoordinate regulation of the α -, γ -, and δ - subunit gene expression by calcitonin-gene-related peptide and by muscle electrical activity. M. OSTERLUND, B. FONTAINE, A. DEVILLERS-THIÉRY, B. GEOFFROY et J.P. CHANGEUX. *Neuroscience*, 32, 279-287.

— Acetylcholine receptor biosynthesis in primary cultures of chick myotubes. II. Comparison between the effects of spinal cord cells and calcitonin gene-related peptide. J. KIRILOVSKY, A. DUCLERT, B. FONTAINE, A. DEVILLERS-THIÉRY, M. OSTERLUND et J.P. CHANGEUX. *Neuroscience*, 32, 289-296.

— A simple model of prefrontal cortex function in delayed-response tasks. S. DEHAENE et J.P. CHANGEUX. *J. Cognitive Neurosci*, 1, 244-261.

— The noncompetitive blocker [³H] chlorpromazine labels segment M2 but not segment M1 of the nicotinic acetylcholine receptor α -subunits. J. GIRAUDAT, J.L. GALZI, F. REVAH, P.Y. HAUMONT, F. LEDERER et J.P. CHANGEUX. *FEBS Lett.*, 253, 190-198.

— A novel type of nicotinic receptor in the rat central nervous system characterized by patch-clamp techniques. C. MULLE et J.P. CHANGEUX. *J. Neurosci.* (sous presse).

— The Golgi apparatus in chick skeletal muscle : changes in its distribution during development and after denervation. J.B. JASMIN, J. CARTAUD, M. BORNENS et J.P. CHANGEUX. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86, 7218-7222.

— Immunological characterization of *Bordetella pertussis* adenylate cyclase, and cross reacting antigens among pathogenic or non pathogenic variants. J.L. BOUCAUD, H.O. NGHIÊM, J.M. ALONSO et C. BREZIN. (soumis).

Revues :

— Activity-dependent regulation of gene expression in muscle and neuronal cells. R. LAUFER et J.P. CHANGEUX. *Mol. Neurobiol.*, 3, 1-54.

— Neuronal models of cognitive functions. J.P. CHANGEUX et S. DEHAENE. *Cognition* (sous presse).

— Toward a biotechnology of the acetylcholine receptor. J.P. CHANGEUX. *Bioessay*, 10, 48-54.

— Regulation of acetylcholine receptor biosynthesis during motor endplate morphogenesis. R. LAUFER, B. FONTAINE, A. KLARSFELD, J. CARTAUD et J.P. CHANGEUX. *News In Physiol. Sci.*, 4, 5-9.

— Molecular biology of acetylcholine receptor « long-term » evolution during motor endplate morphogenesis. J.P. CHANGEUX, B. FONTAINE, A. KLARSFELD, R. LAUFER et J. CARTAUD. In : « Nicotinic receptors in the CNS. Their role in Synaptic Transmission ». A. Nordberg, K. Fuxe, B. Holmstedt and A. Sundwall Ed. Elsevier. *Progress in Brain Research Series*, Vol. 79, pp. 15-25.

— Rôle trophique possible sur la jonction neuromusculaire d'un neuropeptide coexistant avec l'acétylcholine dans les neurones moteurs de la moëlle

épineière. B. FONTAINE, A. KLARSFELD, R. LAUFER, T. HÖKFELT et J.P. CHANGEUX. *Rev. Neurol. (Paris)*, 145, 194-200.

— Regulation of acetylcholine receptor gene expression during development of the neuromuscular junction. J.P. CHANGEUX, J. CARTAUD, A. DEVILLERS-THIÉRY, B. FONTAINE, H.O. NGHIÊM, A. KLARSFELD, R. LAUFER, M. OSTERLUND et J. PIETTE. *In* : « Molecular Biology of Neuroreceptors and Ion channels ». NATO ASI Series, vol. H. 32, pp. 481-507.

— Biologie moléculaire des récepteurs cholinergiques du système nerveux central. C. VIDAL et A. BESSIS. *Neuro-Psy* (sous presse).

— The role of muscle in the development and differentiation of spinal motoneurons : *in vitro* studies. C.E. HENDERSON. *In* : « Plasticity of the neuromuscular system », pp. 172-191. Wiley Chichester (Ciba Foundation Symposium).

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

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION À DES CONGRÈS,
COLLOQUES ET SYMPOSIA INTERNATIONAUX

Jean-Pierre CHANGEUX :

— 14th International Congress of Biochemistry, Prague, Tchécoslovaquie, 13-16 juillet 1988 (conférence plénière).

— International Summer School of the Advanced Study Institute on « Receptors, Membrane Transport and Signal Transduction », Island of Spetsai, Grèce, 16-27 août 1988.

— 11th Annual Meeting of the European Neuroscience Association, Zurich, Suisse, 4-8 septembre 1988 (conférence plénière).

— NATO Advanced Research Workshop « Theoretical models for cell to cell signalling », Knokke-le-Zoute, Belgique, 4-9 septembre 1988.

— Rita Levi-Montalcini Award Lecture, Fidia Research Foundation, Georgetown University, Washington, U.S.A., 23 septembre 1988.

— NATO Advanced Research Workshop « Molecular biology of neuroreceptors and ion channels », Island of Santorini, Grèce, 2-7 octobre 1988.

— International Symposium « Fundamentals of Memory Formation : Neuronal plasticity and Brain Function », Mainz, R.F.A., 27-29 octobre 1988.

— *Euromédecine* 88, « Le nouveau-né à risque », Montpellier, 8-12 novembre 1988.

- 16th Aharon Katzir-Katchalsky Conference on Dynamics in Molecular and Cellular Biology, Université Libre de Bruxelles, Belgique, 28 novembre-1^{er} décembre 1988.
- Colloque « 25 years of Allostery », Royal Free Hospital, Londres, G.B., 20-21 décembre 1988.
- Séminaire, McGill University, Montréal, Canada, 15-16 janvier 1989.
- Colloque « Physics, Mathematics and Cognitive Neurosciences », École Normale Supérieure, Paris, 24-27 janvier 1989.
- The 1989 Miami Bio/Technology Winter Symposium, Miami, U.S.A., 6-10 février 1989 (conférence plénière).
- Symposium « Frontiers in Biomedical Research », Annenberg Center for Health Sciences, Eisenhower, Rancho Mirage, U.S.A., 20-23 février 1989.
- Réunion commune franco-hollandaise de pharmacologie, Paris, 2-3 mars 1989.
- Conférence « The revolution in the Brain », Cambridge, G.B., 6 mars 1989.
- Conférence « The acetylcholine receptor : functional organisation and regulation in the course of synapse formation », Cambridge, G.B., 7 mars 1989.
- Conférence Jacques Monod « 25 ans d'Allostérie », Roscoff, 28-30 mars 1989 (conférence d'introduction).
- Réunion scientifique de la Fondation Rodin Remediation, Sénat, Paris, 1^{er} avril 1989.
- Conférence lors de l'attribution du Doctorat Honoris Causa, Università degli Studi di Torino, Italie, 10 avril 1989.
- Conférence « Selection versus instruction », Hôtel La Fenice, Venise, Italie, 22-27 mai 1989.
- 6th Capo Boi Conference on Neuroscience, Cagliari, Italie, 6-7 juin 1989 (conférence plénière).
- Conférence Jacques Monod « Receptors for neurotransmitters and neuropeptides. Functional architecture, Biosynthesis and Regulation », UNESCO, Paris, 26-30 juin 1989 (organisateur et conférencier).
- Symposium « Storage and transfer of molecular information », Espaces Européens des Sciences, Strasbourg, 2-6 juillet 1989.

Anne DEVILLERS-THIÉRY :

- Third Pasteur-Riken Meeting « Regulatory circuits in growth and development », Paris, 1-2 décembre 1988.

Christophe MULLE :

— 18th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Toronto, Canada, 13-18 novembre 1988.

— Séminaire « Modèles moléculaires de régulation post-synaptique », Chaire de Communications Cellulaires « Mécanismes cellulaires et moléculaires d'apprentissage », Collège de France, 24 avril 1989.

— NATO Workshop « Activation and desensitization of transducing pathways », Leiden, Pays-Bas, 24-27 mai 1989.

Frédéric REVAH :

— Conférence Jacques Monod « Receptors for neurotransmitters and neuropeptides. Functional architecture, Biosynthesis and Regulation », UNESCO, Paris, 26-30 juin 1989.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Rita Levi-Montalcini Award, Fidia Research Foundation, Georgetown University, Washington, U.S.A., 23 septembre 1988.

— Membre honoraire étranger de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, novembre 1988.

— Officier de la Légion d'Honneur (Recherche), novembre 1988.

— Docteur *Honoris Causa*, Faculté de Médecine de Turin, 10 avril 1989.