

Communications cellulaires

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

Le cours de cette année a porté sur les bases neurales d'une faculté propre à l'homme, le langage. Il a débuté par un chapitre introductif sur les *Théories du langage*.

Avec *De Saussure* le langage est distingué de la langue — l'objet de la linguistique — qui est, « à la fois un produit social de la faculté de langage et un ensemble de conventions nécessaires, adoptées par le corps social pour permettre l'exercice de cette faculté chez les individus ». C'est le véhicule social de la raison et des émotions. De Saussure retient également la *parole*, qui est l'activité du sujet parlant, dont il définit le « circuit ». Des faits de conscience ou concepts déclenchent dans le cerveau du locuteur A une image acoustique (phénomène psychique) qui est elle-même transmise aux organes de la phonation (phénomène physiologique) où sont produites des ondes sonores se propageant de la bouche de A à l'oreille de B (phénomène physique). Le circuit se ferme de l'oreille de B aux concepts que produit son cerveau. S'y ajoute la faculté de créer des « associations ratifiées par le consentement collectif et dont l'ensemble constitue la langue [et qui] sont des réalités qui ont leur siège dans le cerveau ». La langue est « forme » et non substance mais « un sens, une fonction n'existent que par le support de quelque forme matérielle ». Pour De Saussure le *signe linguistique* unit non une chose et un nom, mais un concept et une image acoustique — « un signifié et un signifiant ». Le lien qui les unit est, à quelques exceptions près, arbitraire. En raison de leur nature sonore, les unités de la langue se déroulent successivement le long de la chaîne parlée, chaque terme entretenant avec ceux qui précèdent et ceux qui suivent des rapports « syntagmatiques » ou contrastés. Perpendiculairement à cet axe, se distingue en chaque point un axe paradigmatique sur lequel se placent des unités ou « paradigmes » qui peuvent être substituées les unes aux autres par commutation (chien, chat, oiseau...). Pour De Saussure, la langue est un *système formel de*

signes « qui ne connaît que son ordre propre » (un système de *relations* comparables aux règles du jeu d'échec qui confèrent des *fonctions* aux pièces du jeu).

La *théorie béhavioriste* du langage est issue des thèses que John Watson exprime dans *Behaviorism* (1925) et suivant lesquelles le langage est la somme des « habitudes verbales » d'un individu et la pensée un « langage subvocal » exercé « derrière ces portes closes que sont les lèvres ». Ceux-ci sont réduits à des comportements analogues à ceux d'autres comportements mais avec des « substituts vocaux » pour chaque objet de l'environnement et des « équivalences de réactions » créant « économie de temps et possibilité de coopérer avec d'autres groupes ». L'idée est reprise par Bloomfield qui dans « *Langage* » (1933) définit une « réponse linguistique de substitut ». Skinner dans « *Verbal behavior* » (1957) est plus radical encore, et réduit le langage à des « comportements objectivables » stimulus-réponse dans un contexte de communication. Le langage s'analyse de manière fonctionnelle et non formelle. Mais, Skinner prend en compte en plus du stimulus et de la réponse, « l'action du milieu sur l'organisme *après* qu'une réponse a été produite », c'est-à-dire l'occurrence éventuelle d'un renforcement. Il y a production « d'*inférences* », elles-mêmes entraînant leur *réalisation*. Pour Skinner le milieu joue un rôle dans la *sélection* des réponses de l'organisme ; d'où sa conception darwinienne de l'organisation des comportements et de l'acquisition du langage à l'échelle de l'individu.

Le *Cercle linguistique de Prague* avec Jakobson puis, en France, Martinet, complète la description structurale et fonctionnelle du système de règles Saussurien par une description fonctionnelle dont le but est la communication qui fonde le discours. Celle-ci se compose d'un émetteur qui envoie un *message codé*, inclus dans un *contexte* à un récepteur avec trois fonctions : expressive (centrée sur émetteur), conative (orientée vers le destinataire) et référentielle (contenu). Un apport majeur du Cercle de Prague est la distinction entre la phonétique : l'analyse des sons et la phonologie : celle des images acoustiques. Il existe une double articulation du langage, la première se compose de la succession de concepts représentés par des signes ou *monèmes*, la seconde par celle de formes perceptibles de nature phonique ou *phonèmes*, le tout tendant au meilleur rendement fonctionnel.

Avec Chomsky « *Syntactic structures* » (1957) puis « *Aspects of the theory of syntax* » (1965) se produit une révolution linguistique aujourd'hui quelque peu dépassée. Pour lui, l'important est de rendre compte de la capacité de l'homme à produire, engendrer, et comprendre des énoncés linguistiques en nombre infini. Cette capacité est innée et biologiquement déterminée. L'environnement n'a pas de structure intrinsèque ; il n'y a de loi, d'ordre que de l'intérieur et le milieu révèle cet ordre par l'expérience linguistique. Il n'y a pas de théorie générale de l'apprentissage, mais passage d'un état initial So génétiquement déterminé par étapes successives à un état stationnaire Ss par

application de l'expérience E dans Ss. Pour Chomsky, le langage est un système formel *autonome* dont la fonction ne saurait servir à l'expliquer. Il est analogue aux suites d'instructions données par un informaticien à un ordinateur quelque soit le substrat neural (dualisme de principe). La grammaire générative a pour propos de générer des phrases acceptables ; sa « créativité » est gouvernée par des règles formelles. Celles-ci se regroupent autour de trois composantes : syntaxique, phonologique et sémantique. La composante syntaxique se subdivise en composante de base (qui produit la structure profonde) et transformationnelle (qui permet de passer de la structure profonde à la structure superficielle). Mais la composante de base inclut le lexique. D'autre part, les règles d'insertion lexicale et de sélection du lexique introduisent la sémantique dans la syntaxe alors que le propos originel de Chomsky est, au contraire, de déduire la sémantique de la syntaxe.

Piaget est plus psychologue et épistémologue que linguiste mais ses thèses ont eu une répercussion considérable du fait de son intérêt pour l'enfant et pour les processus d'acquisition. Pour lui, le langage est le « révélateur idéal » de la pensée et les énoncés linguistiques « traduisent » les mécanismes de l'intelligence. Selon Piaget, le premier langage de l'enfant est égoцентриque et à fonction émotive et expressive. Il s'agit de monologues ou commentaires verbaux qui accompagnent l'action et le geste. Puis, à partir de 5-7 ans, suit un langage socialisé à fonction référentielle et communicative qui prend en compte contexte et intentions, et sera celui de l'adulte. Progressivement, une décentration de l'enfant a lieu de l'égoцентриque vers le socialisé. Sa théorie de la connaissance, qui est aussi une théorie de l'apprentissage, se fonde sur l'idée que les « organismes vivants sont des systèmes actifs de réponses et de réorganisations » qui « assimilent les caractéristiques du milieu et en retour s'y accommodent en se réorganisant ». Il y a transfert d'ordre, voire transfert de structure, du milieu vers l'organisme par des processus de phénocopie (qui n'ont aucune réalité biologique). Cet interactionnisme se double d'un constructivisme selon lequel les connaissances s'élaborent par un ensemble de choix et d'actions sur le milieu sous la forme « d'états d'équilibre » successifs. L'acquis d'un stade donné est intégré à ceux des niveaux supérieurs. Le développement cognitif de l'enfant inclut les stades successifs d'apparition des premières formes d'abstraction (0-18 mois), de représentation et de conceptualisation (2 à 4 ans), d'opérations concrètes (4 à 5 ans), de logique propositionnelle hypothético-déductive (après 11-12 ans). Pour Piaget, le langage n'est qu'une des diverses manifestations de la fonction symbolique. Il se fonde sur des représentations, d'abord images mentales, puis symboles, enfin signes langagiers. L'intelligence en action passe progressivement aux opérations mentales.

Les *psychologues soviétiques* Vygotsky, Pavlov, Luria se singularisent par l'importance qu'ils attribuent au rôle du langage dans la communication sociale. Selon Vygotsky (1934), le langage existe au départ comme mode de

communication entre adultes et entre adulte et enfant. Il est *externe* à l'enfant dans sa forme et sa fonction et, plus tard, s'intériorise pour devenir la pensée. Pour lui, le langage égocentrique de l'enfant est, contrairement à ce que propose Piaget, une forme de langage social.

Enfin, plusieurs biologistes (Jerne, Changeux, Courrège et Danchin, Edelman, Piattelli-Palmarini) s'intéressent à des *mécanismes* « darwiniens » d'acquisition du langage. Ceux-ci se fondent sur le développement progressif de la connectivité cérébrale et sur la « sélection » de variations préexistantes de cette connectivité. Ces théories, longuement évoquées dans des Cours précédents, s'appliquent avec particulièrement de bonheur à l'apprentissage du langage (voir Piattelli-Palmarini).

En dépit de leur ingéniosité et de leur diversité, la plupart des théories sur le langage restent à valider sur le plan expérimental. La démonstration de la cohérence d'un fait linguiste à une quelconque théorie ne suffit pas pour valider cette théorie tant qu'il n'y a pas mise en évidence d'une causalité. Celle-ci se réalise par la mise en relation structure-fonction : par la recherche des bases neurales du langage et en particulier par la mise en évidence d'*Aires spécialisées* dans *l'Usage du langage*. Dès le début du XIX^e siècle, Gall postule l'existence de « territoires corticaux » de ce type. Dax puis Bouillaud en France, présentent des données cliniques qui montrent que des lésions des « lobules antérieurs du cerveau » s'accompagnent de la perte de la parole. Mais c'est Broca, en 1861, qui convaincra le monde scientifique du rôle privilégié de l'hémisphère cérébral gauche dans la production du langage articulé. Il décrit le cas de Le Borgne, puis d'autres cas, d'« aphasie » où le sujet conserve compréhension du langage et raisonnement, mais présente des difficultés à parler. Dans toutes ces situations, il y a lésion de la partie postérieure de la 3^e circonvolution frontale gauche. En 1874, Wernicke décrit un désordre d'une autre nature où l'articulation verbale est conservée mais où des difficultés de langage apparaissent avec un choix des mots et des sons altérés et la production d'un jargon défiant toute syntaxe. Les lésions en cause portent sur la partie postérieure de la région temporale de l'hémisphère gauche. Wernicke propose un schéma qui se compose d'une partie antérieure émettrice (ou motrice) dont la lésion entraîne l'aphasie de Broca et d'une partie postérieure réceptrice (ou auditive) dont l'altération crée l'aphasie de Wernicke. L'une et l'autre sont reliées par un faisceau de fibres cortico-corticales et Wernicke prédit que l'interruption de cette connexion doit entraîner une troisième variété d'aphasie : « l'aphasie de conduction ». Selon Lichtheim, le plus connu des « constructeurs de schéma », cette aphasie affecterait principalement la répétition des mots. Pour rendre compte de l'apparition du langage volontaire de l'enfant, Lichtheim ajoute au schéma de Wernicke un « centre conceptuel » qui reçoit des messages du « centre acoustique verbal » et en envoie au « centre d'articulation ». La lésion de ces nouvelles voies créerait des aphasies « transcorticales » motrice ou sensorielle.

Les neurologues français Charcot (1825) et Grasset (1896) adoptent ces schémas (en insistant sur les « centres » de matière grise) et ceux-ci sont très exactement repris par les cognitivistes « connexionnistes » contemporains comme J. Morton (1980).

A ces tentatives localisationnistes, s'opposent les réactions idéalistes de Bergson ou de Ganzheit et, plus sérieusement, les thèses de Hughlings Jackson ou de Henry Head. Inspiré par les idées de Spencer sur l'évolution du cerveau, Jackson (1835-1911) distingue des niveaux d'organisation successifs au sein du cerveau qui vont du simple au complexe, du rigide au labile, de l'automatique au volontaire, et où chaque niveau plus élevé contrôle des aspects plus complexes du comportement au travers des niveaux inférieurs. De ce fait, la lésion des niveaux les plus élevés produit une « dissolution » qui va en sens inverse de l'évolution. Pour Jackson, la dissolution révèle plusieurs formes de langage : émotionnel, inférieur, supérieur. Pour lui, les centres supérieurs sont les plus autonomes et possèdent la « permission de se débattre entre eux » ; ils peuvent être le siège d'arrangements nouveaux, plus ou moins éphémères et fragiles et donnent ainsi lieu à une « évolution interne ». Pour Head (1921), il n'y a pas de « centre » du langage mais des « foyers préférentiels d'intégration » dont la lésion « désorganise une séquence ordonnée de processus physiologiques ».

Les linguistes comme Jakobson ou Gagnepain et Sabouraud tentent d'interpréter les aphasies sur la base des acquis de la linguistique. Pour ces derniers, comme pour Lashley, les conduites humaines se fondent sur un ordonnancement sérié dans le temps (serial order) lié à la faculté « planificatrice » du cortex frontal. Celui-ci interviendrait dans la « médiation » entre deux *systèmes évolutifs* : le système nerveux et le système culturel. L'aphasie toucherait plus particulièrement ce pouvoir de médiation. Selon eux, l'aphasie de Broca altérerait la capacité générative sur l'axe syntagmatique (encodage) entraînant : 1) au plan sémiologique, agrammatisme, troubles de la contiguïté avec conservation de la taxinomie et 2) au plan phonologique, erreurs dans le choix des phonèmes, excès de rémanence, perte du phonème comme unité... L'aphasie de Wernicke porterait, dans ces conditions, sur l'axe paradigmatique (décodage), s'accompagnant de troubles de la sélection des mots avec production d'un jargon dont les néoformations verbales n'appartiennent pas au vocabulaire.

La méthode « neuropsychologique » d'analyse des conséquences de lésions se double, depuis Penfield et collaborateurs (1952-1959), d'une cartographie des aires du langage par stimulation électrique chez les malades épileptiques en attente d'un traitement par résection des foyers épileptogènes. Chez le sujet au repos, la plupart des aires corticales sont « silencieuses » (sauf les aires corticales primaires). Chez le sujet parlant, la stimulation électrique par un courant alternatif (60 HZ pendant 2-5 sec.), si elle est effectuée sur l'hémisphère dominant au niveau des aires de Broca, des aires de Wernicke,

du pli courbe ou des aires motrices supplémentaires, entraîne un « syndrome aphasique transitoire ». Les résultats de cette cartographie électrique sont en général en accord avec ceux obtenus par lésion. Ojemann (1983) a repris récemment les expériences de stimulation et démontré que la stimulation au niveau de certains sites très précis, entraîne 100 % d'erreurs dans l'aptitude à nommer des objets dans une langue, mais pas dans l'autre chez un sujet bilingue. D'autres sites interviennent sélectivement dans l'imitation orofaciale, dans la mémoire à court terme ou la syntaxe. Enfin, une variabilité importante existe dans la localisation corticale du langage d'un individu à l'autre et selon Ojemann d'un sexe à l'autre.

Le débat sur l'inné et l'acquis en sciences humaines est devenu beaucoup plus un débat idéologique qu'un débat scientifique. Afin d'aborder le problème sur des bases biologiques solides, deux questions seulement ont été abordées : *l'apport des déficits génétiques et métaboliques de l'enfant à l'étude du langage* et *le déterminisme de la spécialisation hémisphérique*.

Il existe de nombreux exemples de maladies neurologiques et psychiatriques d'origine génétique. Pour 21 d'entre elles, le locus chromosomique altéré a été identifié. Peu affectent directement le langage. *L'anarthrie congénitale* étudiée par Lenneberg (1967) se définit par l'incapacité à coordonner les muscles du tractus vocal de manière suffisante pour produire une parole intelligible. L'enfant n'a jamais babillé, ne produit que quelques vocalisations très anormales mais comprend parfaitement l'anglais qu'on lui parle. Contrairement aux thèses piagétienne, l'acquisition du langage et sa connaissance ne requiert pas une *réponse active*, sous forme vocale, de l'enfant. La *Dysphasie familiale* étudiée par Gopnik (1990) est déterminée par un gène unique dominant et n'affecte ni l'audition, ni la réussite à des tests cognitifs non langagiers (mathématiques). Elle se manifeste par une incapacité à *produire* une grammaire correcte (passé régulier jamais correct, erreur sur les marqueurs morphologiques du nombre, sur les noms, sur les pronoms, sur le participe présent...). Ce déficit, qui préserve le jugement de grammaticalité et la sémantique, affecte seulement certains traits syntactico-sémantiques. Le *syndrome de Williams* étudié par Bellugi (1988) est lié, semble-t-il, à une hypercalcémie infantile ; il se manifeste par un retard mental accompagné d'anomalies morphologiques (visage, iris...). Le coefficient intellectuel se stabilise au stage « préopérateur » des enfants de 7 ans et ne dépasse pas celui des opérations concrètes. Le langage est, néanmoins, abondant et spontané, la grammaire bien formée et complexe, le vocabulaire exceptionnel. Le déficit majeur réside dans l'impossibilité à intégrer les parties d'une forme complexe en un tout cohérent. La reconnaissance des visages est conservée mais l'enfant échoue totalement dans les jeux de construction avec des cubes de couleur. Il y a donc *dissociation* entre la production du langage et les facultés cognitives visuo-spatiales. Ce syndrome illustre *l'autonomie* du langage vis-à-vis d'autres fonctions cognitives.

Le déterminisme de la spécialisation hémisphérique a donné lieu à d'abondantes recherches anatomiques et neuropsychologiques. L'existence d'une asymétrie anatomique entre hémisphères cérébraux chez l'homme est notée dès 1860 par Gratiolet et en 1884 par Eberstaller. La Scissure de Sylvius, en particulier, est plus longue à gauche, et plus relevée à droite. Geschwind et Levitsky (1968) reprennent ces observations et découvrent que dans 90 % des cerveaux la surface du planum temporale est plus grande à gauche qu'à droite et que le planum présente, en général, deux circonvolutions transversales à gauche pour une seule à droite. D'autres caractères : forme du ventricule latéral, « petalias » (protrusion des lobes occipitaux/frontaux), vascularisation, voies pyramidales, cyto-architecture corticale, contenu en neurotransmetteurs (catécholamines, acétylcholine) ou en récepteurs (sérotonine) distinguent l'hémisphère gauche de l'hémisphère droit. Chez le fœtus, le point sylvien est plus élevé à droite dès la 16^e semaine de gestation et le planum temporale plus large à gauche dès la 31^e semaine. Les pétalias asymétriques s'observent chez le nouveau-né. L'innéité de l'asymétrie morphologique ne fait aucun doute. Enfin, une asymétrie corticale se reconnaît déjà chez *Homo, erectus* et selon Tobias chez *H. habilis*.

L'exploration physiologique par électro-encéphalographie, mesure des débits sanguins ou examen tomographique avec la caméra à positons, confirme l'existence de différences fonctionnelles entre hémisphère gauche et hémisphère droit. Enfin, l'examen des patients ayant subi une section du corps calleux pour raison médicale par Sperry et Gazzaniga (1960-1970) démontre la spécialisation fonctionnelle de l'hémisphère gauche pour les tâches verbales et du droit pour les fonctions visuo-spatiales. Le « style cognitif » des deux hémisphères diffère : il est plus verbal, séquentiel, logique, analytique, rationnel, « conceptuel » à gauche et plus visuo-spatial, analytique, synthétique (Gestalt), imaginaire, « intuitif » à droite. Mais il s'agit plus d'une balance relative que d'une spécialisation exclusive de chaque hémisphère.

Bertoncini et collaborateurs (1989) ont montré chez les nouveau-nés de 4 jours par un test de succion non nutritive que la discrimination d'un stimulus verbal est chez 60 % des sujets bien supérieure lorsque celui-ci est appliqué à l'oreille droite (hémisphère gauche), plutôt qu'à l'oreille gauche. Par contre, la réponse à un stimulus musical est bien supérieure lorsque le stimulus est appliqué à l'oreille gauche plutôt qu'à l'oreille droite.

La majorité des êtres humains (90 %) utilisent la main droite pour toute activité motrice élaborée : écriture, emploi d'outils, d'armes, dessin... A la thèse d'une origine culturelle de l'usage de la main droite, on oppose celle d'une innéité de la préférence manuelle qui irait de pair avec la spécialisation hémisphérique décrite dans le cas du langage. L'anesthésie temporaire d'un hémisphère par l'injection d'amytal de sodium dans une des carotides (test de Wada) montre que chez 95 % des droitiers, l'hémisphère gauche contrôle le

langage, le reste (5 %) l'effectue par l'hémisphère droit. Chez les gauchers, 70 % des sujets ont les centres du langage latéralisés à gauche, 15 % à droite, et 15 % dans les deux hémisphères à la fois. Il n'y a donc pas superposition entre latéralisation des centres du langage et latéralisation de la préférence manuelle. Divers modèles génétiques ont été proposés pour rendre compte de l'incidence plus élevée des gauchers dans les familles de parents gauchers (0,454 de droitier) que dans celles de parents droitiers (0,924) ou mixtes (0,804). Les modèles à un gène dominant ou à deux gènes ne paraissent pas satisfaisants. Le modèle monogénique d'Annett (1972) postule que les porteurs de l'allèle négatif sont *au hasard* droitiers ou gauchers, ceux portant l'allèle positif sont à 100 % droitiers. Ce modèle rend compte des résultats et s'applique également à l'hérédité de la mutation *situs inversus* chez la souris (Layton 1976). Mais, est-ce suffisant pour expliquer le déterminisme de la latéralisation cérébrale ?

Enfin, l'importance des *processus d'épigénèse* dans le développement des facultés de langage a été soulignée sur l'exemple de l'apprentissage de la lecture et de l'écriture. En effet, l'écriture a été inventée par l'homme il y a 5 000 ans environ. Son apprentissage résulte de l'« exploitation » de facultés préexistantes dont l'usage était autre. Diverses lésions corticales entraînent des troubles de la lecture (alexie) ou de l'écriture (agraphie). L'alexie pure ne touche pas l'écriture. Elle a été décrite par Déjerine dès 1891 et se trouve associée à des lésions de la substance blanche occipito-temporale gauche. L'agraphie pure existe mais est rare. Dans le cas du japonais, deux systèmes d'écriture concurrents existent : le Kanji fait usage de « morphogrammes » issus du chinois. Les deux formes de Kana, Hirakana et Katakana emploient des « syllabogrammes » ou « morphogrammes » qui sont respectivement des formes cursives de signes Kanji ou des portions de formes imprimées de signes Kanji. Les enfants apprennent le Kana jusqu'à 6 ans puis le Kanji de 6 à 15 ans. L'hémisphère gauche est spécialisé dans l'écriture *et* la lecture des deux systèmes d'écriture Kanji et Kana. Certaines conditions pathologiques conduisent à une *dissociation* de l'usage du Kanji et du Kana. Selon Iwata, des lésions du lobe occipital médian gauche abolissent la lecture du Kanji et du Kana et l'écriture du Kanji mais pas du Kana. Des lésions de la circonvolution angulaire gauche entraînent un déficit de la lecture du Kana seulement et de la lecture du Kana et du Kanji. Enfin, des lésions inféro-temporales gauches affectent seulement la lecture *et* l'écriture du Kanji et préservent l'usage du Kana. Cette différenciation remarquable du cerveau pour chaque système d'écriture s'effectue de manière « épigénétique » au cours du développement cérébral.

Le cours s'est conclu par une présentation abrégée de l'application des thèses « neurosélectives » à la linguistique dans le contexte des théories de Chomsky, Piaget et Vygotsky.

SÉMINAIRES

Neurobiologie du lobe frontal

- 19 mars, J.L. SIGNORET : Le syndrome frontal chez l'homme.
- 26 mars, F. LHERMITTE : Comportement d'utilisation dans le cas de lésions du lobe frontal.
- 2 avril, A. SYROTA : L'étude non invasive du cortex frontal chez l'homme.
- 23 avril, A.M. THIÉRRY : Cortex préfrontal du rat : influence des systèmes monoaminergiques afférents.
- 30 avril, C. VIDAL : Récepteurs de neurotransmetteurs dans le cortex préfrontal.
- 7 mai, E. BIENENSTOCK : Epigénèse des représentations et sélection interne.
- 14 mai, B. SCATTON : Système dopaminergique mésocortical et processus émotionnels.
- 21 mai, J.P. BOURGEOIS : Architecture neurale du cortex préfrontal : anatomie comparée et développement.
- 11 juin, M. JEANNEROD : Cortex préfrontal et organisation temporo-spatiale de l'action.

COMPTE RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE
DE COMMUNICATIONS CELLULAIRESI. ORGANISATION FONCTIONNELLE DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE
DE L'ACÉTYLCHOLINE

1. *Site actif* (coll. avec C. HIRTH et M. GOELDNER, Université Louis Pasteur, Strasbourg)

Un ligand d'affinité radioactif, qui agit dans l'obscurité comme bloquant compétitif réversible du site récepteur, se fixe de manière covalente sur ce site après photo décomposition par transfert d'énergie. Il marque *trois* peptides distincts tous situés dans le grand domaine hydrophile NH₂-terminal de la sous-unité alpha. Les acides aminés [α -Trp 149] et [α -Tyr 190, Cys 192-193] ont déjà été identifiés. Cette année, un nouvel acide aminé α -Tyr 93 a été trouvé marqué. Il est conservé dans les autres sous-unités alpha musculaires et neuronales et fait partie de la troisième boucle qui compose le site actif.

2. *Canal ionique* (coll. avec F. LEDERER, Hôpital Necker, INSERM, Paris)

La chlorpromazine, bloquant du canal ionique, se lie à un site unique par molécule de récepteur et s'incorpore de manière covalente à chacune des sous-unités. Plusieurs acides aminés ont été reconnus marqués dans la chaîne gamma par la chlorpromazine : γ -Thr 253, γ -Ser 257 et γ -Leu 260. Ils sont tous situés dans le segment MII. En accord avec une organisation quasi-symétrique du site de haute affinité, γ -Ser 257 est l'homologue des sérines marquées sur les chaînes alpha, bêta et delta. Les deux autres acides aminés marqués sur la chaîne γ se situent à des distances compatibles avec l'organisation de MII en alpha-hélice.

3. *Nouveau type de récepteur nicotinique dans les neurones de l'habenula*

L'enregistrement par la méthode du « patch-clamp » de la réponse électrophysiologique de neurones isolés du noyau médian de l'habenula a permis de caractériser une réponse nicotinique d'un type nouveau. Celle-ci est associée à un canal ionique, non sélectif pour les cations et de conductance unitaire 26.2 ± 5 pS, activé par la nicotine et la cytosine et bloqué par la mecamlamine, l'hexamethonium, la d-tubocurarine et la β dihydro β -érythroidine, mais pas par l' α -bungarotoxine et par la bungarotoxine neuronale.

4. *Cellules ciliées externes de la cochlée* (coll. B. CANLON, Karolinska Institute, Stockholm ; J. CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris)

Des sites de liaison de l' α -bungarotoxine sensibles à la carbamylcholine ont été localisés dans la région post-synaptique de la cellule ciliée externe de la cochlée du cobaye. Ces données sont en accord avec l'hypothèse d'une innervation cholinergique efférente des cellules ciliées externes.

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

1. *Coexistence de plusieurs neuropeptides avec l'acétylcholine dans les neurones moteurs de la moëlle épinière d'embryon de poulet* (coll. T. HOKFELT, Karolinska Institute, Stockholm)

Le « Calcitonin gene-related peptide » (CGRP) est décelé dès le 6^e jour d'incubation dans les neurones moteurs des cornes ventrales de la moëlle épinière et leur nombre s'accroît entre les jours 12 et 18 d'incubation, puis décroît. Les immunoréactivités spécifiques de la somatostatine (SOM) et du vasoactive intestinal peptide (VIP) apparaissent aux jours 7 et 12 respective-

ment. Le nombre des neurones SOM et VIP positifs est très inférieur à celui des neurones CGRP positifs mais suit une évolution similaire. Leur abondance est maximale au moment où les plaques motrices se forment.

CGRP, VIP et SOM stimulent l'accumulation d'AMP cyclique dans les cellules musculaires embryonnaires en culture primaire mais à des stades différents du développement *in vitro*. La réponse à la SOM est présente transitoirement sur les myoblastes, celle au VIP est également transitoire mais atteint son maximum 1,5 jours après ensemencement, enfin, la réponse au CGRP débute vers 1 jour et atteint sa valeur plateau entre 2 et 3 jours après la mise en culture.

2. Effets trophiques comparés des cellules de la moëlle épinière et du CGRP

Dans le but d'identifier les facteurs d'origine neurale, qui assurent le maintien de l'expression du récepteur au niveau de la plaque motrice, des cellules de moëlle épinière d'embryon de poulet de 4,5 jours ont été co-cultivées avec des myotubes. En leur présence, le nombre de molécules de récepteur de surface du muscle s'accroît 1,5 à 3 fois ainsi que le niveau d'ARN messenger codant pour la chaîne α (jusqu'à 6 fois). Dans ces conditions de culture, les niveaux d'ARN messenger codant pour les chaînes γ et δ ne changent pas. L'effet des cellules de moëlle, comme celui d'un milieu conditionné sur celles-ci, est additif à celui du CGRP mais pas à celui de la TTX. Il ne s'accompagne pas d'un accroissement du niveau intracellulaire d'AMP cyclique, mais est bloqué par l'ester du phorbol TPA et par l'ionophore au Ca^{++} A23187. L'effet du milieu conditionné diffère de celui du CGRP et se présente comme « antagoniste » de celui de l'activité électrique. Le site de ce blocage reste à identifier.

3. L'induction de l'expression du gène codant pour la chaîne α par la tétrotoxine requiert une synthèse continue de protéine

L'inhibition de l'activité électrique spontanée de cellules musculaires en culture primaire par la tétrotoxine entraîne une augmentation du niveau d'ARN messenger codant pour la chaîne α . Cet accroissement est bloqué par deux inhibiteurs de la traduction : la cycloheximide et l'anisomycine, qui n'affectent ni le niveau de base de l'ARN messenger de la chaîne α , ni son accroissement entraîné par le CGRP. Le niveau élevé d'ARNm codant pour la chaîne α , induit par la tétrotoxine, tombe rapidement après l'addition de cycloheximide en présence de tétrotoxine. Une synthèse continue de protéine est donc nécessaire à cette régulation. D'autre part, la cycloheximide provoque une diminution du niveau de base d'ARNm spécifique de la chaîne α aux premiers stades du développement *in vitro*, mais pas aux stades tardifs de celui-ci.

4. *La dénervation du muscle squelettique de souris règle de manière différentielle l'expression des protooncogènes jun et fos*

Après dénervation, les niveaux d'ARN messager codant pour les protooncogènes *jun* et *fos* (dont les produits font partie du complexe régulateur de la transcription AP₁) varient de manière non coordonnée après dénervation des muscles de la patte de souris adulte. Une heure et demie après section du nerf sciatique, le niveau d'ARNm *c-fos* atteint un maximum puis retourne à son niveau de base, 6 heures après dénervation, tandis que les ARNm *C-jun* et *jun-B* augmentent après 24 heures et restent élevés pendant au moins 8 jours. Au contraire, le niveau d'ARNm *jun-D* ne change pas après dénervation. Les produits d'expression de *C-jun* sont localisés au niveau de noyaux tandis que ceux de *jun-D* sont dispersés dans l'ensemble du tissu. Le marquage des cellules en division par la bromodesoxyuridine montre que les cellules en prolifération sont au moins 40 fois moins abondantes que celles exprimant *C-jun*. La régulation de l'expression de *C-fos*, *C-jun* et *jun-B* par la dénervation a lieu au niveau de cellules musculaires différenciées.

5. *Changements dans la distribution du Corps de Golgi au cours du développement de la plaque motrice et après dénervation* (coll. M. BORNENS, J. CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris)

L'emploi d'un anticorps monoclonal dirigé contre le compartiment médian du Corps de Golgi révèle par immunofluorescence une organisation polarisée juxtanucléaire dans les myoblastes et une distribution périnucléaire non polarisée dans les myotubes. Au contraire, dans le muscle ALD de poulet de 15 jours, le Corps de Golgi se trouve localisé strictement au niveau des plaques motrices. Cinq jours après dénervation, le Corps de Golgi s'étend à tout le muscle et sa distribution devient périnucléaire comme dans les myotubes en culture. Cette régulation de la distribution du Corps de Golgi peut être mise en relation avec les modifications posttranscriptionnelles des protéines qui composent la membrane postsynaptique.

6. *Compartimentation des microtubules dans le domaine postsynaptique de la fibre musculaire de poulet* (coll. J. CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris)

Des anticorps spécifiques des α tubulines marquent les domaines sous synaptiques après fixation du muscle ALD au froid. Ce même domaine est révélé par des anticorps spécifiques de l' α -tubuline acétylée. De la tubuline sensible au froid et non acétylée est détectée dans le cytoplasme musculaire en dehors de la plaque motrice. La présence de tubuline acétylée au niveau du domaine sous-synaptique est en accord avec la compartimentation d'expression génique précédemment démontrée par hybridation *in situ* avec la chaîne α du récepteur de l'acétylcholine.

III. RÉGULATION DE L'EXPRESSION DU GÈNE DE LA SOUS-UNITÉ α_2 DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE NEURONAL

Expression différentielle du gène codant pour la sous-unité α_2 au cours du développement du noyau spiriforme latéral

L'hybridation *in situ* révèle la présence d'ARNm du gène codant pour la chaîne α_2 au niveau d'un noyau très délimité du diencephale : le noyau spiriforme latéral. L'ARNm commence à s'accumuler au jour 11 du développement embryonnaire et son niveau moyen augmente d'environ 20 fois (déterminé par Polymerase Chain Reaction) jusqu'à la naissance. La stimulation de l'expression du gène α_2 coïncide avec l'entrée d'axones cholinergiques dans le noyau spiriforme latéral.

IV. MODÉLISATION DE FONCTIONS COGNITIVES

Un modèle simple de fonction du cortex préfrontal pour la tâche de réponse différée (coll. S. DEHAENE, Maison des Sciences de l'Homme, Paris)

Diverses tâches de réponse différée ont été assignées par psychologues et neurobiologistes à des fonctions du cortex préfrontal chez les primates et chez l'homme. Le réseau minimal qui permet de reproduire ces tâches comporte deux niveaux : le niveau 1 consiste en une boucle sensori-motrice avec des poids synaptiques modifiables et possède la capacité de commander la saisie d'un objet. Le niveau 2 contient unités de mémoire et unité de codage de règles et module le niveau 1. En sa présence seulement, le réseau acquiert des règles systématiques de comportement par adaptation rapide à des changements dans le mode de renforcement. L'apprentissage prend place par *sélection* parmi un *répertoire* de règles possibles.

PUBLICATIONS

1989 (fin)

Articles :

— 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. HOKFELT, J.P. CHANGEUX, J. FAHRENKRUG, J.C. BROWN, M. EPSTEIN et L. HERSH. *Europ. J. Neurosci.* 1, 269-287.

— Localization of α -bungarotoxin binding sites on outer hair cells from the guinea pig cochlea. B. CANLON, J. CARTAUD et J.P. CHANGEUX. *Acta Physiol. Scand.* 137, 549-550

Revue :

— Neuronal models of cognitive functions. J.P. CHANGEUX et S. DEHAENE. *Cognition*, 33, 63-109.

— Biologie moléculaire des récepteurs cholinergiques du système nerveux central. C. VIDAL et A. BESSIS. *Neuro-Psy*, 4, 545-552.

1990

Articles :

— Stabilization of functional neural clusters by synapse selection. M. KERZBERG, S. DEHAENE et J.P. CHANGEUX. (soumis).

— Interaction of a modified neurotoxin from *Naja nigricollis* with the nicotinic acetylcholine receptor from *Torpedo marmorata* studied by Raman spectroscopy. M. NEGRERIE, D. ASLANIAN, F. BOUET, A. MENEZ, H.O. NGHIEM et J.P. CHANGEUX (soumis).

— The noncompetitive blocker [³H]chlorpromazine labels three amino acids of the acetylcholine receptor γ -subunit : implications for the α -helical organization of the MII segments and the structure of the ion channel. F. REVAH, J.L. GALZI, J. GIRAUDAT, P.Y. HAUMONT, F. LEDERER et J.P. CHANGEUX. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 4675-4679.

— Differential expression of the neuronal acetylcholine receptor α_2 subunit gene during chick brain development as detected by *in situ* hybridization and cDNA amplification. P. DAUBAS, A. DEVILLERS-THIERY, B. GOEFFROY, S. MARTINEZ, A. BESSIS et J.P. CHANGEUX. *Neuron* 5, 49-60.

— Chromosomal localization of the mouse genes coding for α_2 , α_3 , α_4 and β_2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor. A. BESSIS, D. SIMON-CHAZOTTES, A. DEVILLERS-THIERY, J.L. GUENET et J.P. CHANGEUX. *FEBS Lett.* 264, 48-52.

— Two adjacent MYOD1-binding sites regulate the expression of the acetylcholine receptor α -subunit gene. J. PIETTE, J.L. BESSEREAU, M. HUCHET et J.P. CHANGEUX. *Nature* 345, 353-355.

— Asymmetric distribution of dystrophin in developing and adult *Torpedo marmorata* electrocyte : evidence for its association with the acetylcholine receptor-rich membrane. B.J. JASMIN, A. CARTAUD, M.A. LUDOSKY, J.P. CHANGEUX et J. CARTAUD. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 3938-3941.

— Denervation of mouse skeletal muscle differentially regulates the expression of the *jun* and *fos* proto-oncogenes. J.L. BESSEREAU, B. FONTAINE et J.P. CHANGEUX. *The New Biologist* 2, 375-383.

— Identification of a novel amino acid α Tyr 93 within the active site of the acetylcholine receptor by photoaffinity labeling : additional evidence for a three-loop model of the acetylcholine binding site. J.L. GALZI, F. REVAH, D. BLACK, M. GOELDNER, C. HIRTH et J.P. CHANGEUX. *J. Biol. Chem.* 265, 10430-10437.

— Induction of normal ultrastructure by CGRP treatment in dysgenic myotubes. L. GARCIA, M. PINÇON-RAYMOND, G. ROMÉY, J.P. CHANGEUX, M. LAZDUNSKI et F. RIEGER. *FEBS Lett.* 263, 147-152.

— Compartmentalization of cold-stable and acetylated microtubules in the subsynaptic domain of chick skeletal muscle fibre. B.J. JASMIN, J.P. CHANGEUX et J. CARTAUD. *Nature*, 344, 673-675.

— Induction of acetylcholine receptor α -subunit gene expression in chicken myotubes by electrical activity blockade requires ongoing protein synthesis. A. DUCLERT, J. PIETTE et J.P. CHANGEUX. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 1391-1395.

— 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.* 10, 169-175.

Revues :

— Functional architecture and dynamics of the nicotinic acetylcholine receptor : an allosteric ligand-gated ion channel. J.P. CHANGEUX. *Fidia Research Foundation Neuroscience Award Lectures, Volume 4.* Raven Press Ltd. J.P. CHANGEUX, R.R. LLINAS, D. PURVES, F.E. BLOOM eds, pp. 21-168.

— 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 :

— Center for Biotechnology Workshop, quatre conférences, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Suède, 10-11 août 1989.

- International Symposium « Molecular basis of neurological disorders and their treatment », International Biomedical Institute, Fasano, Italie, 10-13 septembre 1989 (président de session et conférencier).
- International Wenner-Gren Center Symposium « Volume transmission in the brain », Concluding Remarks, Stockholm, Suède, 27 septembre-1^{er} octobre 1989.
- 7th International Conference on « Cyclic nucleotides, calcium and phosphorylation », Symposium speaker, Kobe, Japon, 7-10 octobre 1989.
- Symposium « Regulatory aspects of protein function », Italian Society of Biophysics and Molecular Biology, Vérone, Italie, 16-17 octobre 1989.
- Symposium « The biology of nicotine dependance », CIBA Foundation, Londres, G.B., 6-9 novembre 1989.
- Euromédecine 89, « De la recherche à la thérapeutique. A propos des canaux ioniques », Montpellier, 8-12 novembre 1989.
- Séminaire à l'Institut Max-Planck, Erlanger, R.F.A., 13 novembre 1989.
- Symposium « Biology and Medicine into the XXIst Century », 25^e anniversaire du Mont Sinai School of Medicine (conférence en l'honneur du Dr. Irving L. Schwartz), New York, U.S.A., 16-17 novembre 1989.
- Symposium « Signal transduction in neuronal systems », Utrecht, Pays-Bas, 24 novembre 1989.
- International Workshop « Gene expression in the brain », Université de Würzburg, R.F.A., 26-27 novembre 1989.
- Conférence au Centre Hospitalier Universitaire de Liège, « Bases moléculaires de la Mémoire », Belgique, 11 décembre 1989.
- The Biochemical Society Annual Symposium « G-proteins and signal transduction », Londres, G.B., 17-18 décembre 1989.
- Séminaire, University of California San Diego, U.S.A., 10 janvier 1990.
- 25th Winter Symposium organisé par Manfred Eigen, Klosters, Suisse, 24 janvier 1990.
- Séminaire, Biochemical Center, Uppsala University, Suède 28-29 janvier 1990.
- Cours « Molecular biology in Pharmacology », Institute of Pharmacological Sciences, Milan, Italie, 7-8 février 1990 (président de session et conférencier).
- Les Entretiens de Lyon. « Les réseaux de neurones », 5-6 mars 1990 (conférence introductive).
- Berzelius Symposium « Towards a more selective pharmacotherapy », The Swedish Society of Medicine, Stockholm, Suède, 26-27 mars 1990.

— Inaugural « Trends in Pharmacological Sciences » Lecture, FASEB Meeting, Washington, U.S.A., 2 avril 1990.

— 3rd Conference Institute of Developmental Neuroscience and Aging, Turin, Italie, 3-6 avril 1990.

— 3^e Rencontres de Chimie Organique Biologique, Aussois, 24-25 avril 1990.

— 3^e Colloque Franco-Suèdois « Trends in Neurobiology », Wenner-Gren Center, Stockholm, Suède, 27-29 mai 1990 (organisateur et président de session).

— Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, « The Brain », New York, U.S.A., 30 mai-6 juin 1990.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— 3^e Colloque de la Société Française des Neurosciences. Colloque « Le cortex préfrontal des primates, particularités hodologiques », Montpellier, 9-12 mai 1989.

— Séminaire « Architecture neurale du cortex préfrontal : Anatomie comparée et développement », Chaire de Communications Cellulaires « Neurobiologie du lobe frontal », Collège de France, 21 mai 1990.

André KLARSFELD :

— Conférence « Tissue-specific and denervation-dependent regulation of the acetylcholine receptor gene », FASEB Meeting, Washington, U.S.A., 1^{er}-5 avril 1990.

Ralph LAUFER :

— 12th Annual Meeting of the European Neuroscience Association, Turin, Italie, 3-8 septembre 1989.

— Séminaire « The regulation of nicotinic acetylcholine receptor expression in skeletal muscle cells », European Molecular Biology Organization, Heidelberg, R.F.A., 14 octobre 1989.

— Conférence « The acetylcholine receptor : functional architecture and regulation », IBRO Symposium on Cellular Neurobiology : Ions, Molecules and Genes », Jérusalem, Israël, 23-25 octobre 1989.

Hoàng Oanh NGHIEM :

— Conférence « Developmental studies of the 43kD (ν_1) proteins in *Torpedo marmorata* electrocyte », 11th International Congress of the International Society of Developmental Biologists, Utrecht, Pays-Bas, 20-25 Août 1989.

— Séminaire « The *Torpedo marmorata* electrocyte : a synapse model. Developmental changes in the subcellular distribution of the acetylcholine receptor-associated 43kD polypeptides », Max-Planck Institut für Immunbiologie, Freiburg, R.F.A., 28 mars 1990.

Jacques PIETTE :

— Conférence « The alpha-subunit gene of the acetylcholine receptor : regulation during skeletal muscle differentiation and by electrical activity », 3^e Colloque Franco-Suèdois « Trends in Neurobiology », Wenner-Gren Center, Stockholm, Suède, 27-29 mai 1990.

Catherine VIDAL :

— Séminaire « Récepteurs de neurotransmetteurs dans le cortex préfrontal », Chaire de Communications Cellulaires « Neurobiologie du lobe frontal », Collège de France, 30 avril 1990.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

- Membre de l'Academy of Humanism, octobre 1989.
- First « Trends in Pharmacological Sciences Lecture », FASEB Meeting, Washington, U.S.A., septembre 1989.
- Bristol-Myers-Squibb Award in Neuroscience, New York, juin 1990.