

Communications cellulaires

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

Le cours de cette année intitulé « l'Evolution du cerveau » complète et étend celui qui a précédé sur les « Bases neurales du langage ». Son propos est d'apporter documents et réflexions sur les mécanismes évolutifs qui ont contribué à la genèse du système nerveux et plus particulièrement au développement du cerveau de *Homo sapiens* ainsi que des facultés cognitives qui lui sont propres, comme le langage. Il a été divisé en trois grands chapitres : la notion d'Evolution biologique et l'Epistémologie évolutionniste, l'Anatomie comparée et la Paléontologie du cerveau, enfin, les Mécanismes génétiques engagés, de manière plausible, dans l'évolution du cerveau.

I. LA NOTION D'ÉVOLUTION ET L'ÉPISTÉMOLOGIE ÉVOLUTIONNISTE

Avant que la Science ne se développe, l'homme élabore une « pensée mythique » pour découvrir un sens aux événements et expériences, établir des classements toujours « supérieurs au chaos » (Levi-Strauss). Les premières cosmogonies témoignent de cette pensée sauvage, pré-scientifique. Les *Sumériens* au III^e millénaire imaginent que la déesse Nammu « Mer primordiale » engendra le ciel et la terre. Ils proposent également plusieurs conjectures sur l'origine des hommes : génération spontanée (ceux-ci poussèrent de la terre comme des herbes), création d'ouvriers divins par façonnage de l'argile (Nammu modela le cœur, En-ki donna la vie), sacrifice sanglant de divinités (les hommes se sont formés du sang de deux dieux Lagma immolés dans ce but). Pour les Sumériens, le monde est en permanence recréé, régénéré, purifié (le temps est cyclique) mais il obéit à un ordre cosmique créé par les dieux suivant les « modèles » du temple et de la cité que le roi Goudéa voit en rêve dans le ciel. C'est une des premières formulations de la « Théorie des modèles célestes » que reprend la tradition Platonicienne et que perpétue

jusqu'à nous d'éminents mathématiciens. L'épopée de Gilgamesh fait déjà référence au « Mythe du Déluge », évoqué jusqu'au XIX^e siècle pour expliquer l'Evolution. Les péchés de l'humanité justifient l'intervention divine d'un Déluge pluvial qui submerge la terre et d'où émerge un « nouveau monde » purifié.

Pour Mircéa Eliade, la Mythologie biblique (IX-X^e siècle avant notre ère), reprend dans le récit Elohist, le mythe archaïque de l'océan primordial ainsi que la genèse divine du monde en étapes successives ou « jours ». Le récit Yaviste reprend également le mythe sumérien du modelage de l'homme avec la glaise du sol (le corps, d'origine matérielle) et sa transformation en être vivant par un créateur qui lui insuffle l'haleine de vie (l'âme, d'origine divine). Le mythe occidental de la dichotomie de l'âme et du corps puise donc ses origines dans les premiers textes sumériens assimilés par la tradition biblique. Le mythe du Jardin d'Eden, également d'origine mésopotamienne, et l'interdit : « de l'arbre de la connaissance du bien et du mal, tu ne mangeras pas... » est toujours d'actualité avec les conflits qui opposent le progrès des connaissances scientifiques, biologiques en particulier, à ces systèmes de croyance archaïque, encore vivants de nos jours.

A ce rameau créationniste, essentialiste et dualiste de l'Histoire des idées sur l'Evolution, s'oppose une branche déjà très diversifiée de conjectures proprement matérialistes. Pour *Anaximandre* (610-546 av. J.C.), les premiers organismes et l'Homme, en particulier, sont nés à l'intérieur « d'écorces épineuses » ou de « poissons » qui « s'ouvrent par éclatement » suivant un processus analogue à la métamorphose des insectes. Dans le texte de sa genèse *Empédocle d'Agrigente* (492-423 av. J.C.) écrit « sur la terre poussaient un grand nombre de têtes sans cou, erraient des bras isolés et privés d'épaules et des yeux vagabonds vaguaient tels quels que n'enrichissaient aucun front » ... « ces membres s'ajustèrent au hasard des rencontres et bien d'autres sans discontinuer naquirent, s'ajoutant à ceux qui n'existaient pas » ... « le feu en se dégageant produisit la race des hommes ». Ainsi se trouve déjà formulée, sous une forme poétique et archaïque, l'idée d'une combinatoire au hasard, aveugle, thèse centrale de la pensée darwinienne. Pour *Démocrite* (500-404 av. J.C.), le monde se compose d'atomes, indivisibles, insécables, mais différents par la forme, l'ordre, la position... Il se forme un « tourbillon par lequel en se heurtant et en se roulant en tous sens, ils se séparent et les semblables se mettent avec les semblables ». Une « génération spontanée » a lieu. D'autre part « toutes les choses étaient illimitées et se transformaient les unes dans les autres ». Le temps cyclique des Sumériens est devenu pour le philosophe présocratique un temps illimité. Le monde est en perpétuelle *transformation*, il se construit — l'homme inclus — à partir de matériaux et de formes physiques suivant l'intervention du hasard. Ce schéma s'applique même à la connaissance que nous avons du monde. Il écrit : « de la réalité, nous ne

saisissons rien d'absolument vrai mais seulement ce qui arrive fortuitement, conformément aux dispositions momentanées de notre corps et aux influences qui nous atteignent et nous heurtent ».

La tradition *Platonicienne* de « réalités invariantes », « d'essences » issues des mathématiques et qui composent un ordre universel, œuvre d'un demiurge créateur, représente pour l'évolutionniste Ernst Mayr un « véritable désastre » de la pensée occidentale. *Aristote* propose cependant que la nature passe des objets inanimés aux plantes et aux animaux suivant une séquence continue, tout en admettant que l'ordre du monde répond à un « dessein statique ». Il fonde la notion de *Scala naturae*, de « Grande chaîne des êtres » qui sera reprise, à l'âge classique, par les naturalistes pieux comme *John Ray* (1691), qui notent la remarquable diversité et les étonnantes adaptations des êtres vivants. Cette notion se retrouve dans le *Systema naturae* de *Carl Linné* (1735) et surtout dans la Théologie Naturelle de *William Paley* (1802) que lira, et contre laquelle réagira, le jeune Darwin. Pour Ernst Mayr, l'examen attentif des organismes vivants et de leurs relations avec l'environnement, proposé par la Théologie Naturelle, prépare le terrain à la pensée évolutionniste.

Les pères fondateurs de l'idée moderne d'Evolution se trouvent parmi les philosophes des Lumières en France. *Maupertuis* revient aux idées d'Epicure sur le rôle du hasard et avance la notion de mutation et d'élimination des variants défectueux. *Buffon* envisage la « possibilité d'une descendance d'ancêtres communs » pour les différentes espèces vivantes de nos jours et suggère même que « l'homme et le singe ont une origine commune » (idée qui valut à J.C. Vannini d'être brûlé par l'Inquisition un siècle plus tôt). Il regroupe les espèces en fonction de leur contrée d'origine, de leur comportement, de leur anatomie interne, et fonde, de ce fait, la biogéographie, l'éthologie et l'anatomie comparée. Il tient cependant à l'immutabilité des espèces. *Diderot* décrit le monde vivant comme « une machine qui s'avance à sa perfection par une infinité de développements successifs ». Il a une vision authentiquement évolutionniste d'un monde sans dessein, fait de molécules, en perpétuel devenir, avec les formes nées au hasard dont les plus résistantes seules persistent. Il étend ces thèses au développement des idées. « La marche de l'esprit n'est qu'une série d'expériences » qui s'effectuent par des « êtres imaginaires » que le cerveau « combine », alors que le « raisonnement se fait par des identifications successives ».

Avec la Philosophie Zoologique (1809) qu'il publie à 65 ans, *Lamarck* formule pour la première fois l'Evolutionnisme sur des bases d'observation solides et conséquentes. Il propose la transformation — lente et graduelle — des espèces selon des lignées phylétiques avec branchements successifs au fil des générations et inclut l'Homme comme produit final de celle-ci. Pour lui la « nature donne à la vie animale le pouvoir d'acquies progressivement une organisation plus complexe ». Les changements d'environnement entraînent un

changement des besoins qui crée un changement des habitudes. Puis les organes se modifient suivant deux lois : 1) Loi de l'usage et du non usage. « L'emploi le plus fréquent et le plus soutenu d'un organe quelconque fortifie peu à peu cet organe, le développe, l'agrandit... » ; 2) Loi d'hérédité des caractères acquis. « Ce qui est acquis par l'influence des circonstances... la race le conserve par la génération aux nouveaux individus qui en proviennent... ».

Darwin enfin, avec « L'origine des espèces » qu'il ne publie qu'en 1859, poursuit la démarche de Lamarck mais va beaucoup plus loin. Avec la Théorie de la Sélection Naturelle, il propose le premier modèle de *mécanisme* plausible de l'évolution biologique. Destiné à la prêtrise, nourri dès son enfance des lectures de la Théologie naturelle de Paley et des Principes de géologie du créationniste et essentialiste Charles Lyell, le jeune Darwin entreprend à 22 ans un voyage autour du monde au cours duquel il collecte et classe un nombre considérable d'espèces. Il est frappé par « la distribution des populations animales rencontrées en Amérique du Sud et par les relations géologiques existant entre les habitants présents et passés de ce continent ». En 1837, il écrit dans ses carnets « transmutation des espèces » et en 1844, rédige un premier manuscrit sur l'Origine des espèces. Celui-ci, dans sa version publiée, débute par la description de la variabilité des espèces domestiques qui selon lui existe *avant* l'acte de conception et est d'emblée héréditaire. Dans le chapitre suivant, Darwin note qu'une variabilité analogue s'observe dans la nature de sorte qu'il devient *arbitraire* de distinguer espèces, variétés... Puis, il souligne l'importance de la *lutte pour l'existence* et enfin introduit le principe de la *sélection naturelle* comme mécanisme de « conservation des variations favorables et rejet des variations nuisibles ». Il y ajoute la notion de sélection sexuelle qui « ne dépend pas de la lutte pour l'existence mais de la lutte entre mâles pour la possession des femelles ». *L'isolement géographique* joue un rôle décisif dans le processus de sélection naturelle et de divergence des caractères qui s'effectuent de manière continue. *Natura non facit saltum*. Après un chapitre sur les difficultés de la théorie (rareté des variétés de transitions, diversité des instincts, organes de perfection extrême...), Darwin conclut en proposant « un grand système naturel », « avec une classification qui se fonde sur la généalogie », dont « l'embryologie révèle les prototypes de chaque grande classe », qui se démarque d'expressions comme « plan de création » (qui cachent notre ignorance), « donne de nouvelles bases à la psychologie par l'acquisition graduelle de toutes les facultés et aptitudes mentales » et « jette une lumière nouvelle sur l'origine de l'homme et sur son histoire ».

L'Épistémologie évolutionniste étend et généralise le modèle darwinien à d'autres activités humaines. Elle est l'expression d'un mouvement philosophique qui comme l'exprime *D.T. Campbell* (1987) : 1) prend en compte le statut de l'homme (et de son cerveau) comme produit de l'évolution biologique et sociale ; 2) propose que l'évolution, même sous ses aspects biologiques est un

processus de connaissance et que le paradigme de la sélection naturelle pour de tels accroissements de connaissance peut être généralisé à d'autres activités épistémiques, telles que, apprentissage, pensée, développement de la connaissance scientifique... L'épistémologie évolutionniste, affirme, avec *Hume*, que les meilleures lois scientifiques ne possèdent ni une vérité analytique, ni une quelconque vérité absolue.

Karl Popper est le principal auteur contemporain à avoir développé et argumenté, dès 1934, dans « *Logik der Forschung* » le modèle variation-sélection à la Science — « Nous choisissons la théorie, écrit-il, qui tient le mieux la compétition avec d'autres théories ; celle qui par sélection naturelle, se révèle la plus apte à survivre... Une théorie est un outil que nous testons en l'appliquant et dont nous jugeons de l'adéquation (fitness) par le résultat de ses applications »... Dans *Conjectures et Réfutations* (1963), Popper montre que nous « essayons activement d'imposer des régularités sur le monde »... « par essais et erreurs, ou conjectures et réfutations ». Il remplace le problème posé par *Hume* de « la croyance raisonnable » par celui des *raisons* pour accepter et rejeter une théorie scientifique. Il complète la perspective évolutionniste en suggérant que celle-ci implique des mécanismes multiples à *plusieurs niveaux distincts*, emboîtés les uns dans les autres et reliés entr'eux de manière hiérarchique, de sorte qu'à chaque niveau intervient une forme de *réention sélective*. Cette thèse est exprimée dans « *Clouds and Clocks, an approach to the problem of rationality and the freedom of man* » au chapitre 6 de « *Objective Knowledge* » (1972). Il y oppose les « Nuages » systèmes physiques désordonnés, soumis aux lois du hasard, aux « Horloges » systèmes physiques réguliers, ordonnés, hautement prévisibles dans leur comportement. Pour le physicien Newtonien, si l'homme est un système physique complet ou fermé, il devient entièrement déterminé ; il s'ensuit une absence totale de liberté. Popper propose, au contraire, que l'homme est soumis à un jeu subtil entre « quelque chose de presque au hasard » et « quelque chose comme un contrôle restrictif ou sélectif ». Liberté plus contrôle. Dans ces conditions, la liberté correspondrait à la marge d'aléatoire introduite par la variabilité à chaque niveau hiérarchique (voir aussi *Changeux*, 1988).

La reformulation de ces idées par *Campbell* (1987) met en relief le caractère *aveugle* (qu'il préfère au « hasard ») du processus fondamental de production de variations : celles-ci sont indépendantes des conditions d'environnement de leur occurrence, l'occurrence d'essais individuels est indépendante de la solution, la variation qui suit un essai infructueux n'est pas la « correction » de ces essais. Le processus global qu'il juge fondamental pour toute réussite inductive, pour tout accroissement de connaissance et d'ajustement du système à l'environnement, comporte, en plus du mécanisme introduisant des variations, des processus de sélection cohérents et des mécanismes pour préserver

et propager les variations sélectionnées. Campbell distingue, de manière assez arbitraire, dix niveaux où peuvent se produire de tels processus de variation-rétention sélective : parmi ceux-ci, la solution de problèmes non mnémoniques (locomotion des Paramécies, homéostat de Ross Ashby), les habitudes et instincts, la pensée guidée par la vision (chimpanzé) ou soutenue par la mémoire (comme le travail inconscient du mathématicien au cours de l'invention mathématique mentionné par Poincaré dans « Science et méthode » de 1908 ou bien même celui de l'artiste qui pour Gombrich (1959) procède par « Schéma et correction »), l'exploration de substituts sociaux (il y a « économie de cognition » lorsque les résultats de l'exploration par essai et erreur d'un membre du groupe est appris par imitation par les autres membres du groupe), le langage, enfin, l'accumulation culturelle. Plusieurs auteurs, Dawkins (1976), Cavalli-Sforza et Feldman (1981), Lumsden et Wilson (1981), Sperber (1987), Changeux (1983, 1984, 1988, 1990) se sont intéressés à la production et à la transmission épigénétique d'entités culturelles, « mêmes » (Dawkins) ou « représentations publiques » (Sperber) dans les sociétés humaines. Le modèle lamarkien (H. Simon, F. Jacob, M. Godelier) peut légitimement être remplacé par un modèle de variation-rétention sélective au niveau du cerveau, en particulier pour le transfert de la mémoire à court terme dans la mémoire à long terme (Changeux 1990). Il inclut la reconnaissance de la nouveauté, la compétence du destinataire [corpus de représentations mémorisées et « pré-représentations » (intentions, anticipations)], la pertinence de l'émetteur (adéquation aux préreprésentations, à « l'attente » du destinataire) et le pouvoir génératif (créativité). Pour Popper, la « sélection naturelle des hypothèses » par conjectures et réfutations conduit à un « arbre de la connaissance en croissance ». Le caractère « foisonnant » des découvertes scientifiques (Debru) fait que celui-ci apparaît plutôt comme un « réseau flamboyant » avec points singuliers multiples où se construisent de nouveaux objets rationnels. Comme le note Popper, l'objectivation, la mise en ordre rationnelle du monde par la science qui en résulte, réduit la téléologie à la causalité, et contribue *in fine* à la survie de l'espèce, satisfaisant, de ce fait, le principe Darwinien.

Popper se trouve, toutefois, confronté au problème corps-esprit. S'il considère à juste titre la conscience comme « un système de contrôle en interaction », il n'est plus conséquent avec lui-même lorsqu'il refuse d'identifier les états physiques aux états mentaux et postule deux sortes d'*états* en interaction. Cette inconséquence n'est plus d'actualité avec la mise en œuvre du programme des Sciences Cognitives dont le projet est précisément d'établir une relation causale et réciproque entre les états de conscience « perçus » par le sujet et ses états cérébraux. Une telle entreprise ne peut être valide que si, suivant Popper et Campbell, on distingue plusieurs niveaux de variation-rétention sélective dans l'organisation neuro-fonctionnelle du cerveau : au niveau moléculaire (variabilité du génome, évolution du plan d'organisation du

système nerveux) s'ajoutent le niveau de la connectivité des réseaux de neurones, les niveaux des « assemblées » de premier ordre (entendement) et des assemblées d'ordre plus élevé (raison), tous soumis à une variabilité épigénétique, avec des échelles de temps de plus en plus brève. La définition des éléments soumis à sélection et la compréhension des mécanismes de sélection engagés à chaque niveau représentent un travail multidisciplinaire d'une extrême difficulté, qui reste largement à faire.

II. ANATOMIE COMPARÉE ET PALÉONTOLOGIE DU CERVEAU

Les premières formes de vie apparaissent sur la Terre, il y a 3,4 à 3,1 milliards d'années sous la forme de procaryotes photosynthétiques. Les premiers eucaryotes (algues vertes) sont présents il y a 1 milliard d'année environ ; les premiers organismes multicellulaires possédant un système nerveux (coelentérés, polychètes, arthropodes mous et représentants de phylums disparus) se manifestent par la présence de terriers, tunnels, traces variées, dès 640 millions d'années (faune Ediacarienne). Dans les sédiments du Cambrien, déposés il y a 590 millions d'années, sont déjà présents les fossiles de tous les phylums avec squelette fossilisable, y compris ceux des premiers chordés (Pikaia). Les vertébrés apparaissent avec les poissons cuirassés (Ostracodermes) dans des sédiments vieux de 510 millions d'années.

Les organismes eucaryotes « unicellulaires » les plus primitifs, ou protistes, se servent déjà de systèmes de signaux chimiques intercellulaires (facteur sexuel de type α homologue du GnRH chez la levure, β -endorphine chez *Tetrahymena*, AMP cyclique chez *Dictyostelium*), de leurs récepteurs, et des canaux ioniques membranaires (canaux Ca^{++} , K^+ ...). Ils propagent des potentiels d'action (Ca^{++}) mais, le canal Na^+ voltage-sensible n'apparaît que chez les métazoaires.

Les *Diploblastes* (deux feuillettes, pas de coelome) les plus primitifs, les Spongiaires, sont le siège de processus de coordination multicellulaire (par exemple, de contractions rythmiques toutes les 30 secondes pour les plus rapides) sans qu'interviennent d'authentiques cellules nerveuses, ni d'authentiques cellules musculaires. Pavans de Ceccaty a relevé la présence « d'ébauches » de desmosomes, de jonctions de couplages ou de synapses, sans que celles-ci atteignent le niveau de différenciation observé chez les animaux supérieurs. Par contre, neurones et synapses bien structurés se rencontrent chez les Cnidaires. Des potentiels d'action authentiques avec canal Na^+ voltage-sensible ont été enregistrés chez la méduse *Aglantha* ainsi qu'un curieux phénomène de transmission synaptique chimique *bi-directionnel*. Toutes les amines biogènes (ainsi que des neuropeptides de type FMRF-amides) sont présent, mais pas l'acétylcholine.

Des formes primitives de transmission chimique paracrine (« volume transmission » de Fuxe) s'y rencontrent avec des mécanismes de libération de neurotransmetteur « non-quantiques ». Enfin, il a été noté que chez *Aglantha*, certains axones géants utilisent des potentiels d'action Na^+ rapides pour les comportements de fuite alors que des comportements rythmiques de nage lente font appel, dans les mêmes axones, à des potentiels d'action Ca^{++} beaucoup plus lents. Il est remarquable que le système nerveux très primitif des coelentérés est déjà organisé autour d'une activité spontanée endogène que module l'interaction avec le monde extérieur. Ce principe fonctionnel est bien distinct de celui de la conception cybernétique qui modélise le comportement sous la forme de la relation entrée-sortie.

Chez les *Triploblastes* ou Coelomates, le système nerveux suit un même plan d'organisation en dépit de différences anatomiques importantes. Cette unité était déjà notée par Etienne Serres dès 1826 chez les invertébrés et même étendue par lui aux vertébrés. L'homologie principale réside dans l'organisation du corps en segments répétés ou *métamères* et dans la fusion de plusieurs d'entr'eux, à l'avant, pour former la tête et le cerveau. Toutefois, chez les invertébrés, alors que les ganglions cérébroïdes sont dorsaux, la chaîne nerveuse principale est ventrale. Chez les vertébrés, cerveau et moëlle épinière sont exclusivement dorsaux. Plusieurs mécanismes ont été proposés par Romer pour rendre compte du passage du système nerveux de type invertébré à celui de type vertébré : poussée dorsale de la moëlle épinière à partir des ganglions cérébroïdes, inversion dorso-ventrale (les vertébrés seraient des annélides marchant sur le dos), changement partiel de polarité dorso-ventrale segmentaire. Enfin, le système nerveux des invertébrés se compose de ganglions compacts, alors que chez les vertébrés le système nerveux est issu d'un *tube creux* qui possède l'avantage géométrique considérable de pouvoir s'accroître simplement en surface par gonflement.

Chez les *vertébrés*, la segmentation du système nerveux central en « neuro-mères » est notée dès 1828 par Von Baer. Chez la plupart des vertébrés, le tube neural de l'embryon se subdivise en 3 vésicules : prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale. Le prosencéphale se subdivise lui-même en télencéphale et en diencéphale. Le prosencéphale reçoit les projections olfactives, le mésencéphale les projections visuelles et le rhombencéphale celles de l'oreille et de la ligne latérale. Vaage (1989) distingue chez le poulet deux neuromères dans le télencéphale, 6 dans le diencéphale, 2 dans le mésencéphale, 2 isthmiques et, enfin, 7 à 8 dans le rhombencéphale.

L'évolution du cerveau chez les vertébrés se manifeste par un accroissement différentiel de taille et de complexité de chacun de ces segments. Globalement, le poids du cerveau (P_e) augmente par rapport à celui du corps (P_s) élevé à la puissance $2/3$. Il est en fait proportionnel à la surface du corps plutôt qu'à son poids. Dans ces conditions, les différences des poids encéphali-

ques d'espèces d'un même groupe biologique, mais de taille différente, tombent toutes sur une même droite. On peut alors définir un « indice d'encéphalisation » $k = Pe/Ps^{2/3}$ qui correspond au poids encéphalique de l'espèce lorsque son poids somatique est pris égal à l'unité. On peut désormais définir un « indice de progression » qui est le rapport de l'indice d'encéphalisation de l'espèce considérée à celui de l'insectivore de base pris pour unité. Les indices de progression des prosimiens, orang-outan, chimpanzé, homme sont respectivement de 3.9, 8.9, 11.3, 28.8. Une « encéphalisation » progressive a lieu au cours de l'évolution des vertébrés. En parallèle, une « corticalisation » se produit. Le paléopallium olfactif persiste des cyclostomes aux mammifères où il donne le lobe pyriforme. L'archipallium dorsal s'internalise pour produire l'hippocampe. Le néopallium se développe de manière fulgurante des reptiles aux mammifères supérieurs pour donner le néocortex typique à 6 couches superposées de neurones.

Deux règles paraissent gouverner l'évolution du néocortex : 1) la transition d'un mode de prolifération *transverse* de 3 à 6 couches ; 2) l'accroissement *tangentiel* de surface par augmentation du nombre de colonne radiaires. Les données de la pathologie humaine viennent à l'appui de cette hypothèse. Les « microcerveaux » résultent de la réduction du nombre de colonnes verticales adjacentes ; la *microcephalia vera* d'un arrêt de la prolifération transverse ; le syndrome de Zellweger d'une migration altérée des neurones corticaux.

Chez les *primates*, le système visuel se développe et assure une meilleure vision binoculaire, l'appareil olfactif se réduit, la gestation se perfectionne assurant une alimentation efficace du fœtus avant la naissance. Le cerveau augmente de poids avec un accroissement de surface relative du néocortex qui se complexifie de sillons et circonvolutions. Certaines aires corticales se spécialisent et augmentent de surface relative : avec les aires visuelles, les aires temporales et frontales s'accroissent également de surface. Le cervelet, engagé dans le contrôle visuo-moteur, se complexifie également.

L'hominisation se manifeste d'abord par le développement de la bipédie. L'homme est le seul primate vivant franchement bipède. Le bassin de l'homme diffère de celui du chimpanzé par l'angle que fait l'ischion avec l'os iliaque (qui permet, en particulier, le développement des muscles fessiers, nécessaires à la position érigée chez l'homme) ainsi que par l'élargissement de la cavité pelvienne (qui assure le passage d'un enfant à grosse tête). Le bassin de l'Australopithèque est très semblable à celui de l'Homme actuel : c'était déjà un bipède *bona fide*. La bipédie précède donc l'expansion du cerveau des ancêtres directs de l'homme. Le pied se raccourcit du chimpanzé à l'homme, le torse s'allonge par rapport aux doigts, offrant un levier efficace pour la marche. Le gros orteil ne s'oppose plus aux autres doigts, s'allonge, et porte désormais 50 % du poids du corps. La main reste primitive, mais devient plus flexible au niveau des doigts et des articulations du bras. L'aplatissement des

doigts permet une meilleure sensibilité tactile. La main remplace les mâchoires dans leur rôle préhensile. Celles-ci diminuent d'importance, la face se réduit (permettant la descente du larynx, l'extension du pharynx et la libération de la langue nécessaire au langage articulé). La cavité orbitale se ferme (permettant une meilleure indépendance de mouvement des yeux). Le foramen magnum se déplace vers le bas et les condyles occipitaux avancent (permettant l'expansion de la boîte crânienne).

Au cours des 5 derniers millions d'années, la taille du cerveau augmente trois fois au moins. Pour H. Jerison, cet accroissement serait strictement *allométrique*. Pour R. Holloway, au contraire, une réorganisation hétérogène et sélective du cerveau accompagne l'accroissement relatif de taille : il y a évolution « *en mosaïque* ». L'indice de progression du néocortex passe de 10 à 60 des lémuriniens au chimpanzé et monte jusqu'à 156 chez l'Homme contemporain. Contrairement aux idées de Cajal, aucun neurone d'un type nouveau est propre à l'homme. Du chimpanzé à l'homme, les aires sensorielles primaires diminuent de surface relative, tandis que la surface des aires d'association s'accroît. Le *cortex préfrontal* occupe 11 % du néocortex chez le macaque, 17 % chez le chimpanzé, 29 % chez l'homme.

T. Deacon (1988) a tenté de retrouver les circuits du langage chez le singe. Les circuits qui interviennent dans les vocalisations du singe relèvent en fait du système limbique, du diencéphale et du mésencéphale. Sous-corticaux, ils ne présentent pas d'homologie évidente avec les aires du langage chez l'homme. Par contre, la stimulation de la branche inférieure du sillon arqué chez le singe — homologue de l'aire de Broca — entraîne la contraction des musculatures faciale, orale et laryngiale. De même l'aire Tpt, homologue de l'aire de Wernicke, intervient dans la discrimination entre vocalisations produites par le sujet et celles produites par d'autres individus de la même espèce. Deacon a établi la carte des connexions réunissant ces diverses aires chez le macaque et a montré leur « conservation » du singe à l'homme. Pour Deacon, les aires de langage ne sont pas apparues *de novo* mais par « remodelage quantitatif » et « réorientation fonctionnelle », d'une connectivité préexistante. Deacon a, d'autre part, comparé l'indice de progression des structures laminaires (cortex cérébral, hippocampe, cervelet) des primates inférieurs à l'homme, avec celui des structures nucléaires (striatum, diencéphale, medulla oblongata) et montré que les premières s'accroissent beaucoup plus rapidement que les secondes. Pour S. Rapoport, certaines maladies neurologiques affectent différenciellement les structures laminaires (Alzheimer, Pick, mongolisme...) alors que d'autres touchent sélectivement le second système (Huntington, Parkinson...).

Dès 1836, Etienne Geoffroy Saint-Hilaire note que le crâne du jeune orang-outan ressemble étrangement à celui d'un enfant, alors que les crânes adultes sont très différents. En 1926, Louis Bolk propose que beaucoup de caractères

propres à l'homme adulte sont des caractères fœtaux devenus permanents : « ce qui est un stade de transition de l'ontogénèse des autres primates est devenu un stade terminal chez l'homme ». Il cite l'orthognathie, la réduction de la pilosité, la perte de pigmentation, la forme de l'oreille, l'œil mongolien, la position du foramen magnum, le poids élevé du cerveau, la structure de la main et du pied, la forme du bassin, l'orientation du vagin... Pour Stephen Jay Gould « un retard général et temporel du développement caractérise l'évolution humaine. Ce retard établit une *matrice* dans laquelle toutes les tendances de la morphologie humaine doivent être évaluées ». La durée de gestation est voisine de celle des anthropoïdes, mais le cerveau continue de s'accroître en masse et en complexité longtemps après la naissance chez l'homme (20 ans) comparée au chimpanzé (11 ans) et au macaque (7 ans). La capacité crânienne atteinte à la naissance est 23 % celle de l'adulte chez l'homme, 40,5 % chez le chimpanzé, 65 % chez le macaque. En d'autres termes, la prolongation du développement cérébral jointe à une naissance anticipée, permet une interaction prolongée avec le monde extérieur et, de ce fait, une médiation neuroculturelle plus efficace.

Les *archives paléontologiques* sur le cerveau des ancêtres immédiats de l'homme sont très incomplètes. Les dryopithèques qui vivaient il y a 19 à 10 millions d'années, ou les ramapithèques vieux de 14 à 10 millions d'années, seraient nos plus lointains ancêtres hominoïdes. La divergence avec les anthropoïdes actuels se serait produite il y a 8 millions d'années en Afrique : les chimpanzés auraient persisté à l'Ouest dans les forêts tropicales, les hominoïdes seraient apparus à l'Est dans les hauts plateaux à savane plus secs (Coppens). Les *Australopithèques* sont présents entre 5 et 3 millions d'années (capacité crânienne 400 cm³) ; entre 2,5 et 1 million d'années, ils coexistent avec *Homo habilis* (c.c. 700 ml) ; puis l'*H. erectus* se développe entre 1,5 et 0,5 million d'années (c.c. 800-1 000 ml) pour laisser la place progressivement à *H. sapiens neanderthalensis* (c.c. 1 600 ml), puis *H. sapiens sapiens* (c.c. 1 350 ml) il y a respectivement 100 000 et 10 000 ans. Pour Holloway, le cerveau de *A. afarensis* se caractériserait par une réduction de l'aire 17 visuelle et par un accroissement des aires visuelles « d'association » (18, 19) et du lobe pariétal inférieur visuo-spatial (traitement plurimodal des renseignements visuels). Chez *H. habilis*, le lobe frontal se réorganise (en particulier l'aire de Broca) et l'asymétrie cérébrale s'accroît (parlait-il ?). L'*H. erectus* se caractérise par un accroissement allométrique de taille du cerveau qui se poursuit chez *H. sapiens* avec une complexification additionnelle et un accroissement non allométrique d'asymétrie.

Des *outils*, nucléus, éclats, galets cassés, ont été retrouvés avec des restes d'*A. gracilis* (3-2 millions d'années). L'*H. habilis* utilisait des « galets aménagés », construisait des cabanes et participait à des activités *coopératives* de chasse, cueillette, transport et partage de nourriture, éducation des enfants. Il crée également des outils secondaires. L'*H. erectus* emploie des bifaces et vit

en campements mobiles avec division du travail. Il domestique le feu (entre 1,4 million d'années (Kenya) et 750 000 (Escale, France)), les cultures se diversifient. Avec *H. sapiens* sont associés des outils taillés monstériens très perfectionnés (bifaces, pointes de flèche, grattoirs, racloirs, en silex, os, ivoire...) ; les premières sépultures, rites funéraires, vie religieuse (associée à l'anthropophagie ?) apparaissent. Sur certains sites, *H. s. neanderthalensis* et *H. s. sapiens* partagent des cultures identiques au même moment à quelques kilomètres de distance. Vers 35 000 apparaît l'art en Europe mais également en Australie. Vers 10 000 a lieu la révolution néolithique avec la sédentarisation. Aux étapes finales de l'hominisation, l'évolution culturelle n'est plus parallèle à l'évolution biologique.

III. GÉNÉTIQUE ÉVOLUTIVE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Le *génome humain* porté par 46 chromosomes se compose de 3×10^9 paires de base et de 50 à 100 000 gènes de structure dont un très grand nombre se trouve exprimé dans le cerveau. Seuls 3 à 7 % du génome humain codent pour des gènes de structure, quelques % interviendraient dans leurs éléments régulateurs, le reste serait sans fonction ! Parmi les gènes de structure, de nombreuses homologies existent : celles-ci proviennent vraisemblablement de duplications géniques multiples. Parmi les familles de gènes qui en résultent, on trouve celles des récepteurs de neurotransmetteurs, mais également celles des facteurs de transcription qui s'expriment au cours du développement embryonnaire et contribuent à l'« échafaudage régulateur » qui précède l'expression du phénotype.

Du *chimpanzé à l'homme*, des différences moyennes de séquence entre protéines ne dépassent pas 0,8 %, celle entre génomes serait de l'ordre de 1,1 % (King and Wilson, 1975). Les chromosomes de l'homme diffèrent de celui du chimpanzé par 9 inversions péricentriques, la fusion des chromosomes 2 p et 2 q, une délétion dans le chromosome 13... La proximité la plus grande se rencontre entre le chimpanzé et l'homme, le gorille est également très proche, l'orang-outan plus éloigné, le gibbon encore plus. La distance génique entre les diverses populations humaines vivantes n'est que 1/25-1/60 la distance du chimpanzé à l'homme. L'ADN mitochondrial est transmis de mère en fille. L'analyse d'échantillons pris dans diverses populations humaines a permis à Allan C. Wilson de construire un arbre phylétique dont toutes les branches mèneraient à une ancêtre commune africaine. Cette « Eve noire » aurait vécu il y a 280 000-140 000 ans. Mais, s'agissait-il d'une femelle d'*H. sapiens* ou d'*H. erectus* ?

Darwin oppose la *continuité* de l'Evolution (*natura non facit saltum*) à la discontinuité des créationnistes pour qui l'Homme est apparu soudainement par création divine. Toutefois, dès 1894, William Bateson, puis De Vries,

introduisent le concept de mutations discrètes du génome comme étant à l'origine de la diversité des espèces. D'autre part, la définition de l'espèce inclut la notion de discontinuité. Pour E. Mayr, l'espèce se définit comme une communauté reproductrice (un groupe de populations naturelles interfécondes, mais reproductivement isolées d'autres groupes semblables), une unité écologique (qui interagit avec les autres espèces partageant le même environnement) et une unité génétique (formée d'un pool génique intercommuniquant). Pour E. Mayr, la ségrégation en espèce interdirait une trop grande variabilité génétique et les espèces seraient les unités réelles de l'évolution ; chacune réaliserait une « expérience évolutive » qui posséderait une compétence écologique limitée, mais pourrait entrer en compétition avec d'autres espèces pour un environnement défini. La ségrégation de nouvelles espèces se produirait par isolement géographique : un processus d'échantillonnage « au hasard » de petites ou très petites populations au sein d'une population hétérogène plus large s'accompagnerait d'une « dérive génétique » avec « effet fondateur » pouvant entraîner par la suite des changements génétiques massifs.

G.G. Simpson, dès 1944, notait des différences de vitesse d'évolution considérables suivant les groupes et les espèces. Par exemple, une espèce actuellement vivante de crustacé, *Triops cancrivormis* se retrouve identique à elle-même dans les calcaires du Trias vieux de 180 millions d'années alors que l'*H. sapiens* a évolué en 3 millions d'années à partir des Australopithèques. S.J. Gould reprenant G.G. Simpson a montré que dans une même lignée, à des « stases » souvent très longues, succèdent ces changements très rapides (punctuated equilibria) qui pourraient fort bien s'expliquer par le schéma des populations fondatrices d'E. Mayr. Les petites populations sont sujettes aux changements génétiques les plus rapides et il paraît plausible que la transition Australopithèque — *H. habilis* corresponde à une « ponctuation », le passage *H. habilis* — *H. sapiens* paraissant plus « gradué ».

R. Goldschmidt, dès 1920, évoque l'idée que les mutations de gènes agissant sur le développement embryonnaire précoce « accomplissent en une seule étape un point de départ évolutif considérable » par la production d'« hopeful monsters ». En 1929, des mutants de *drosophile* chez lesquels un appendice homologue apparaît sur un segment auquel il n'appartient pas, sont isolés par deux chercheurs soviétiques et qualifiés par Goldschmidt « d'homéotiques ». Leur importance potentielle dans la « macroévolution » est déjà soulignée par Goldschmidt (1940) puis par Simpson (1944). Leur analyse récente ainsi que celle de plusieurs familles de gènes de développement par E. Lewis et par divers groupes de biologistes moléculaires chez la *drosophile* a conduit à la formulation d'hypothèses originales sur l'évolution du système nerveux chez les vertébrés.

Plusieurs familles de gènes spécifient, chez la *drosophile*, le plan du corps et celui du système nerveux :

1. L'axe antéropostérieur du corps est sous le contrôle de gènes à effet maternel de type *bicoid* (p. antérieure) ou *oskar* (p. postérieure) qui codent pour des protéines à homéoboîte.

2. Les subdivisions primaires de l'embryon sont déterminées par des gènes zygotiques de type *gap* (*hunchbak*, *Krüppel*, *knirps*) (dont la mutation entraîne l'élimination de certaines parties du corps) qui codent pour des protéines à doigts de zinc.

3. Les subdivisions périodiques de l'embryon (métamères) et la polarité des segments sont sous la commande de gènes de « règles paires » (*runt*, *hairy*, *fushi-tarazu...*) et de « polarité » (*engrailed*, *wingless...*).

4. L'identité de chaque type de segment (céphalique, thoracique, abdominale...) est spécifiée par des gènes homéotiques proprement dits (*antennapedia*, *bithorax*).

5. L'axe dorsoventral est déterminé par des gènes à effet maternel (*snake*, *dorsal*, *toll...*) parmi beaucoup d'autres.

Le système nerveux-ventral dérive de cellules de l'ectoderme ventral qui sont sous le contrôle de gènes de polarité dorsoventrale (*single minded*) ou de gènes neurogéniques (*notch*) qui limitent l'entrée de cellules ectodermiques dans la lignée neuronale. Les gènes qui s'expriment le plus précocément sont en général des facteurs de transcription, alors que les plus tardifs codent pour des protéines réceptrices, des protéines G, des protéines membranaires engagées dans la signalisation intercellulaire. Des gènes précoces s'expriment à nouveau, se « redéploient » dans le système nerveux à des stades plus tardifs, c'est le cas, par exemple, de *fushi-tarazu*. L'idée de Serres d'une conservation du plan d'organisation du corps et du système nerveux des invertébrés aux vertébrés se trouve concrétisée par l'identification, chez les vertébrés, de gènes de développement, homologues de ceux de la drosophile. Une séquence de 60 acides aminés ou « homéodomaine » qui code pour une séquence Hélice-Tour-Hélice (engagée dans la dimérisation d'une famille de facteurs de transcription) a servi à identifier chez la souris, puis chez l'homme, une famille de quatre groupes de gènes Hox (homologues d'*Antennapedia* de la drosophile). D'autres familles homologues de *engrailed*, *even skipped*, *caudal*, *paired*, de la drosophile ont été isolés chez la souris. Beaucoup d'entre eux s'expriment dans le système nerveux central de manière segmentaire chez la souris comme Hox 2.1, 2.6, 2.7, 2.8, Hox 2.9, Int₂, Krox 20. L'inactivation par recombinaison homologue du gène Hox 1.5 entraîne un déficit segmentaire restreint au niveau de la thyroïde ; celle du gène Int₁ homologue de *Wingless* de la drosophile provoque un déficit du mésencéphale et du cervelet. Il y a donc tout lieu de penser que des gènes de cette nature déterminent le développement du système nerveux central, tant chez les invertébrés que chez les vertébrés.

Enfin, ces gènes peuvent être sujets à des mutations dites « *hétérochroniques* » qui entraînent des différences de leur expression temporelle ou de celle des gènes qu'ils contrôlent. Plusieurs d'entre elles ont été identifiées chez le nématode *Coenorhabditis* et entraînent soit une accélération, soit un retard du développement évalué par le nombre de divisions cellulaires. La différence entre l'*Amblystoma mexicanum* néoténique sous forme larvaire aquatique et l'*A. tigrinum* qui donne des Salamandres terrestres est due à la mutation d'un gène de contrôle engagé vraisemblablement dans la stimulation hypothalamique ou hypophysaire.

Pour conclure, un modèle génétique plausible de développement évolutif des vertébrés est proposé. Ce développement pourrait être sous le contrôle : 1) de gènes de polarité dorso ventrale (type *Toll*) dont l'activité différentielle avec les segments du corps gouverne l'organisation dorsale (vertébrés) vs centrale (invertébrés) du système nerveux ; 2) de gènes qui déterminent la formation d'un tube creux (vs chaîne ganglionnaire solide) ; 3) de gènes de segmentation et/ou homéotiques dont l'activité entraîne une parcellation et expansion différentielle des aires corticales (proliférations cellulaires transverses et tangentielles). Le télencéphale (qui comprend les neuromères pr1 et pr2 chez le poulet) pourrait en fait rassembler au moins 5 neuromères chez les mammifères coïncidant avec paléo- et archipallium et néopallium (occipital, pariéto temporal et frontal). Les gènes déterminant l'organisation de ces trois derniers neuromères pourraient intervenir de manière privilégiée dans l'évolution du cerveau de l'Australopithèque à l'Homme.

SÉMINAIRES

Régulations d'expression génique au cours de la neurogénèse et de la synaptogénèse

- 18 mars, P. SIMPSON : Evénements génétiques précoces de la neurogénèse chez la *Drosophile*.
- 25 mars, A. LUMSDEN : Pattern formation in the chick embryo hind brain.
- 8 avril, D. DUBOULE : Rôle des protéines homéotiques dans la morphogénèse du cerveau chez les mammifères.
- 15 avril, H. PERSSON : Expression, regulation and function of the nerve growth factor family of neurotrophic factors in the central nervous system.
- 6 mai, C. BABINET : Analyse d'expressions géniques dans le système nerveux central par transgénèse.
- 13 mai, J. CARTAUD : Biosynthèse et ciblage des protéines synaptiques au cours du développement.

— 27 mai, P. DENOULET : Le polymorphisme des tubulines au cours de la différenciation neuronale.

— 3 juin, J. MALLET : Régulation de l'expression génique des phénotypes adrénergiques et cholinergiques.

— 10 juin, A. PROCHIANTZ : Les gènes de développement codent-ils pour la forme du neurone ?

COMPTE RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE
DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

I. ORGANISATION FONCTIONNELLE DES RÉCEPTEURS
NICOTINIQUES DE L'ACÉTYLCHOLINE PÉRIPHÉRIQUES
ET CENTRAUX

1. *Transitions allostériques du récepteur de Torpille marbrée identifiées au niveau des acides aminés du site actif* (coll. avec A. MENEZ, C.E.A. SACLAY et M. GOELDNER et C. HIRTH, Université Louis-Pasteur, Strasbourg).

Le récepteur de l'acétylcholine est une protéine allostérique membranaire de structure quaternaire $\alpha_2 \beta \gamma \delta$ susceptible de s'interconvertir entre plusieurs états conformationnels, soit activables (faible affinité pour l'acétylcholine), soit désensibilisés (haute affinité pour l'acétylcholine, canal ionique fermé). Cette année, un ligand de photoaffinité spécifique du site actif, le DDF [(p-N, N) dimethyl amino benzene diazonium fluoroborate] a été utilisé pour identifier, de manière quantitative, les réorganisations structurales qui accompagnent l'addition d'un effecteur allostérique, le meproadifen, connu pour stabiliser l'état désensibilisé de haute affinité du récepteur de *Torpedo marmorata*. En présence de meproadifen le marquage des sous-unités α et δ augmente, tandis que celui de la chaîne γ décroît. Au niveau de la chaîne α , le marquage des acides aminés α Tyr 190, α Cys 192 et α Cys 193 change peu, tandis que celui des acides aminés α Tyr 93 et α Trp 149 augmente plus de six fois. Il est intéressant de noter que ces deux derniers acides aminés font partie de domaines très conservés dans la superfamille des récepteurs de neurotransmetteurs liés à un canal ionique (récepteurs centraux de l'acétylcholine, du GABA ou de la glycine).

2. *Localisation chromosomique des gènes codant chez la souris pour les sous-unités α_2 , α_3 , α_4 et β_2 des récepteurs nicotiniques centraux* (coll. avec J.L. GUÉNET, Unité de Génétique des Mammifères, Institut Pasteur).

Plusieurs ADNc codant pour diverses sous-unités de récepteurs nicotiniques centraux ont été récemment isolés. Cette année, la localisation chromosomique de gènes codant pour plusieurs de ces sous-unités a été établie en suivant la ségrégation mendélienne d'allèles homologues par croisements en retour (back cross) avec la souris sauvage *Mus spretus* et les souris C57BL6 ou BALBc. Les gènes codant pour α_2 , α_3 , α_4 et β_2 ont été trouvés dispersés respectivement sur les chromosomes 14, 9, 2 (à un site différent de α_1) et 3.

3. Diversité des types fonctionnels de récepteurs nicotiniques dans le système habénulo-interpédonculaire du rat.

Les neurones cholinergiques de l'*habenula* médiane (H.B.M.) se projettent chez le rat sur les neurones du noyau interpédonculaire (IPN) par l'intermédiaire du *fasciculus retroflexus*. Ils constituent un système particulièrement adéquat pour comparer les propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques des récepteurs nicotiniques présents sur deux types distincts de somas et sur les terminaisons axonales de l'un des deux partenaires. Tous ces récepteurs sont insensibles à l' α -bungarotoxine et à la bungarotoxine neuronale mais les conductances élémentaires des canaux enregistrés sur les somas dans l'IPN sont 35pS contre 41pS dans l'HBM. D'autre part, les ordres d'efficacité des agonistes et de plusieurs antagonistes étudiés diffèrent entre les récepteurs somatiques de l'IPN et de l'HBM et entre les récepteurs somatiques et axonaux des neurones habénulaires. Trois types de récepteurs nicotiniques distincts existent donc dans cette chaîne de neurones.

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

1. Rôle des séquences en amont du promoteur de la sous-unité α dans la compartimentation sous-synaptique (coll. Ch. BABINET, Unité de Génétique des Mammifères et A. TRILLER, Unité de Neurobiologie Cellulaire, Institut Pasteur).

Au cours du développement de la plaque motrice, la distribution des produits de transcription du gène codant pour la sous-unité α_1 musculaire se restreint progressivement de l'ensemble des noyaux de la fibre musculaire aux noyaux sous-neuraux. Afin d'analyser les mécanismes génétiques engagés dans cette compartimentation, plusieurs lignées de souris transgéniques ont été établies avec des constructions d'ADN contenant le gène Lac Z codant pour la β -galactosidase, la séquence nls codant pour un signal de localisation nucléaire et deux fragments (- 110 à + 3) et (- 842 à + 3) du promoteur de la sous-unité α_1 . Les souris obtenues avec la première construction n'expriment pas la β -galactosidase. Celles obtenues avec la seconde expriment la β -

galactosidase avec la même distribution que l'ARNm de la sous-unité α_1 endogène au cours de l'embryogénèse. Plusieurs jours après la naissance, la β -galactosidase, comme l'ARNm α_1 , persiste au niveau des noyaux musculaires situés dans la région des plaques motrices. L'emploi de la microscopie confocale permet de repérer, à la fois, sur la même fibre musculaire, les plaques motrices (α -bungarotoxine fluorescente) et les noyaux exprimant le transgène (immunofluorescence) qui sont effectivement les noyaux « fondamentaux » sous-neuraux. Les 842 paires de base du promoteur de la sous-unité α_1 confèrent, donc, l'expression synaptique du gène rapporteur étudié *in vitro*.

2. Influence de l'innervation motrice sur le niveau des ARN messagers codant pour les protéines de la famille MyoD1

Le promoteur de la sous-unité α_1 contient deux séquences CANNTG sur lesquelles se lient et agissent comme activateurs de la transcription les protéines myogéniques de la famille MyoD1. Au cours du développement postnatal chez la souris, les niveaux des ARNms codant pour la myogénine, MyoD1 et Myf5, décroissent en parallèle avec l'ARNm de la sous-unité α_1 , tandis que le niveau de l'ARNm de MRF4 reste stable. Après dénervation chez l'adulte, les niveaux des ARNms codant pour la myogénine, MyoD1 et MRF4, s'accroît comme l'ARNm de la sous-unité α_1 , mais le niveau de l'ARNm de Myf5 ne change pas. Ces résultats suggèrent un rôle intermédiaire possible de la régulation des gènes myogéniques dans la régulation d'expression des gènes du récepteur musculaire.

3. Présence du Neuropeptide K dans les neurones de la moëlle épinière de poulet (coll. avec T. HÖKFELT, Karolinska Institute, Stockholm)

Aux neuropeptides comme le Calcitonine gene-related peptide (CGRP), le vasointestinal peptide (VIP), la somatostatine que l'on savait coexister avec l'acétylcholine dans les motoneurones de la moëlle épinière du poulet s'ajoute désormais le neuropeptide K dont l'immunoréactivité est décelée de manière transitoire (du 5^e jour d'incubation jusqu'à l'éclosion). Après quoi, cette immunoréactivité disparaît, sauf dans certaines fibres de la moëlle.

4. Caractérisation et évolution des sites de liaison de haute affinité du CGRP au cours du développement du muscle squelettique chez le poulet

Le CGRP est un candidat potentiel au rôle de facteur « trophique » engagé dans le maintien de l'expression du récepteur de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Des sites de liaison de haute affinité (K_D 62pm) sont présents sur le muscle embryonnaire avec un rapport d'environ 1 site CGRP pour 12 sites récepteurs de l'acétylcholine. Les sites du CGRP et de l' α -bungarotoxine varient en parallèle au cours du développement embryonnaire

et atteignent un maximum à 11-14 jours d'incubation. Toutefois, la dénervation chez le poulet de 3 jours n'entraîne pas, comme dans le cas du récepteur de l'acétylcholine, une augmentation, mais une diminution, du nombre de sites pour le CGRP.

5. *Restauration par le CGRP d'une ultra-structure apparemment normale dans les myotubes de souris dysgénique* (coll. avec F. RIEGER, U153 INSERM, Paris et M. LAZDUNSKI, CNRS Sophia Antipolis).

Les souris homozygotes mdg/mdg souffrent d'une paralysie du muscle squelettique caractérisée par une chute du niveau de récepteurs à la 1,4 dihydropyridine et des canaux Ca^{++} de type lent ainsi que par une ultrastructure très peu différenciée (absence de sarcomères et de lame basale, structure triadique anormale). L'application de CGRP pendant 6-7 jours à des cultures de fibres mdg/mdg ne modifie ni l'activité du canal Ca^{++} lent, ni le couplage excitation-contraction, mais restaure une ultrastructure apparemment normale, ce qui souligne le rôle potentiel du CGRP (et de l'AMP cyclique) dans la morphogénèse de la fibre musculaire.

6. *Distribution de la dystrophine dans l'électrocyte de Torpille adulte et embryonnaire* (coll. avec J. CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris).

La dystrophine (dont la mutation entraîne chez l'Homme la dystrophie de Duchenne-Becker) a été révélée par immunofluorescence dans l'électrocyte de *Torpedo marmorata* à l'aide d'un anticorps polyclonal, exclusivement au niveau de la face cytoplasmique du domaine membranaire innervé. Chez les embryons de 45 mm, la dystrophine s'accumule, comme le récepteur de l'acétylcholine (mais pas la protéine 43K), au niveau du pôle ventral de l'électrocyte, avant l'entrée des axones électromoteurs. Ceci suggère un rôle organisateur de la dystrophine dans la morphogénèse de la membrane sous-synaptique.

7. *Phosphorylation de la protéine 43K au niveau de résidus sérines*

La protéine 43K est associée à la face cytoplasmique du récepteur de l'acétylcholine avec une stœchiométrie 1 : 1. Elle est trouvée phosphorylée *in vivo* mais peut être phosphorylée *in vitro* par des kinases endogènes, en particulier cAMP dépendantes, avec des cinétiques différentes de celles des sous-unités du récepteur. Tout le phosphate incorporé dans la protéine 43K *in vitro* se retrouve au niveau de sérines. Il est possible que la phosphorylation de la protéine 43K règle son association avec le récepteur et contribue à la stabilisation de la membrane sous-synaptique.

8. *Rôle de la protéine 54KD apparentée à la lamine B dans la nucléation des filaments intermédiaires* (coll. avec J. CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris).

Une protéine de 54KD apparentée à la lamine B (initialement identifiée par J. Cartaud et collaborateurs) se trouve localisée dans l'électrocyte de *Torpille* au niveau des points d'attache des filaments intermédiaires avec la membrane sous-synaptique. Elle lie la vimentine et la desmine et pourrait servir de point de nucléation des filaments intermédiaires. Comme la dystrophine, la protéine 54KD est présente au niveau de l'agrégat de récepteur nicotinique qui se forme au pôle ventral de l'électrocyte dès le stade 45 mm du développement de la *Torpille* et pourrait donc, elle aussi, participer à la morphogénèse et à la consolidation de l'appareil sous-neural.

III. MODÉLISATION DE RÉSEAUX DE NEURONES ET FONCTIONS COGNITIVES

1. *Stabilisation de groupes de neurones possédant une fonction définie par sélection de synapses* (coll. avec M. KERSZBERG, Unité de Neurobiologie Cellulaire, Institut Pasteur et S. DEHAENE, Maison des Sciences de l'Homme, Paris).

Un nouveau mécanisme de sélection synaptique est proposé qui se fonde sur l'utilisation d'un stock de facteurs trophiques rétrogrades (par exemple un facteur de croissance présent dans les neurones postsynaptiques) par les terminaisons pré-synaptiques suivant un mécanisme qui s'inspire de celui proposé par D. Hebb. La connectivité du réseau qui persiste après sélection se caractérise par une excitation à courte distance et une inhibition à longue distance et son organisation dépend à la fois du diagramme initial de connexions et de la corrélation d'activité entre entrées. En particulier, les groupes de neurones qui sont actifs en même temps que les deux entrées A et B s'accroissent de taille. Des groupes qui réalisent d'une manière stable et reproductible une quelconque des 16 fonctions booléennes des variables A et B se différencient et même coexistent dans le réseau.

2. *Un modèle de réseau de neurones formels qui passe le test de « classement de cartes de Wisconsin »* (coll. avec S. DEHAENE, Maison des Sciences de l'Homme, Paris).

Le test de classement de cartes de Wisconsin est utilisé couramment pour vérifier l'intégrité du cortex frontal chez l'homme. Dans un premier temps, l'analyse computationnelle des fonctions mises en jeu par le test révèle trois composantes cognitives susceptibles de contribuer à la performance : l'aptitude à changer de règle quand une « récompense négative » à lieu, la capacité à mémoriser les règles déjà essayées pour éviter de les essayer une seconde fois, et la capacité de rejeter certaines règles *a priori* par raisonnement. Le réseau

de neurones qui passe le test s'inspire du modèle proposé l'année passée dans le cas de la tâche de réponse différée mais avec plusieurs éléments d'architecture supplémentaires, en particulier une boucle d'auto-évaluation interne qui permet de tester de manière tacite des règles possibles suivant un processus analogue au raisonnement.

PUBLICATIONS
1990 (fin)

Articles :

— Extent of multiple innervation of cerebellar Purkinje cells by climbing fibers in adult X-irradiated rats. Comparison of different schedules of irradiation during the first postnatal week. J. MARIANI, P. BENOIT, M.D. HOANG, M.A. THOMSON et N. DELHAYE-BOUCHAUD. *Dev. Brain Res.* 57, 63-70.

Revues :

— The acetylcholine receptor : an allosteric protein. J.P. CHANGEUX. *Trends in Pharmacol. Sci.* 11, 485-492.

— Le patrimoine en danger : l'espoir des donations. J.P. CHANGEUX. *La Revue de l'Art*, Editions du C.N.R.S., pp. 5-9.

1991

Articles :

— Mutations in the channel domain alter desensitization of a neuronal nicotinic receptor. F. REVAH, D. BERTRAND, J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIÉRY, C. MULLE, N. HUSSY, S. BERTRAND, M. BALLIVET et J.P. CHANGEUX. *Nature* (sous presse).

— Ca^{2+} and phorbol esters inhibit the activity of the chicken acetylcholine receptor α -subunit gene promoter : role of myogenic regulators. R. LAUFER, A. KLARSFELD, J.P. CHANGEUX. *Eur. J. Biochem.* (sous presse).

— Developmental changes in the subcellular distribution of the 43K (v_1) polypeptide in *Torpedo marmorata* electrocyte : support for a role in acetylcholine receptor stabilization. H.O. NGHIÊM, J. HILL et J.P. CHANGEUX. *Development* (sous presse).

— Functional adult acetylcholine receptor develops independently of motor innervations in Sol8 mouse muscle cell line. C. PINSET, C. MULLE, P. BENOIT, J.P. CHANGEUX, J. CHELLE, F. GROS et D. MONTARRAS. *EMBO J.* 10, 2411-2418.

— Existence of different subtypes of nicotinic acetylcholine receptors in the rat habenulo interpeduncular system. C. MULLE, C. VIDAL, P. BENOIT et J.P. CHANGEUX. *J. Neurosci.* 11, 2588-2597.

— Allosteric transitions of the acetylcholine receptor probed at the amino acid level with a photolabile cholinergic ligand. J.L. GALZI, F. REVAH, F. BOUET, A. MENEZ, M. GOELDNER, C. HIRTH et J.P. CHANGEUX. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 5051-5055.

— Organization and dynamics of microtubules in *Torpedo marmorata* electrocyte : selective association with specialized domains of the postsynaptic membrane. B. JASMIN, J.P. CHANGEUX et J. CARTAUD. *Neuroscience* 43, 151-162.

— Stabilization of complex input-output functions in neural clusters formed by synapse selection. M. KERSZBERG, S. DEHAENE et J.P. CHANGEUX. *Neural Networks* (sous presse).

— The lamin B-related protein of *Torpedo* electrocyte shows properties for nucleation of intermediate filaments at the subsynaptic membrane : a role in synaptogenesis ? A. CARTAUD, B.J. JASMIN, J.P. CHANGEUX et J. CARTAUD. *Synapse* (sous presse).

— Survival *in vitro* of motoneurons identified or purified by novel antibody-based methods is selectively enhanced by muscle-derived factors. E. BLOCH-GALLEGO, M. HUCHET, H. EL M'HAMDI, F.K. XIE, H. TANAKA et C.E. HENDERSON. *Development* 111, 221-232.

— Serine-specific phosphorylation of nicotinic receptor-associated 43K protein. J.A. HILL, H.O. NGHIÊM et J.P. CHANGEUX. *Biochemistry* 30, 5579-5585.

— Occurrence of neuropeptide K-like immunoreactivity in ventral horn cells of the chicken spinal cord during development. M.J. VILLAR, M. ROA, M. HUCHET, J.P. CHANGEUX, K.L. VALENTINO et T. HÖKFELT. *Brain Res.* 541, 149-153.

— The Wisconsin card sorting test : theoretical analysis and modelling in a neuronal network. S. DEHAENE et J.P. CHANGEUX. *Cerebral Cortex*, 1, 62-79.

— Characterization and developmental evolution of a high affinity binding site for calcitonin gene related peptide (CGRP) on chick skeletal muscle membrane. M. ROA et J.P. CHANGEUX. *Neuroscience* 41, 563-570.

— Influence of innervation on myogenic factors and acetylcholine receptor α -subunit mRNAs. A. DUCLERT, J. PIETTE et J.P. CHANGEUX. *Neuro-Report*, 2, 25-28.

— An acetylcholine receptor α -subunit promoter conferring preferential synaptic expression in muscle of transgenic mice. A. KLARSFELD, J.L. BESSE-REAU, A.M. SALMON, A. TRILLER, C. BABINET et J.P. CHANGEUX. *EMBO J.* 10, 625-632.

Revue :

— Functional architecture of the nicotinic acetylcholine receptor : from the electric organ to brain. J.L. GALZI, F. REVAH, A. BESSIS et J.P. CHANGEUX. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* Volume 31, pp. 37-72.

— Compartmentalization of acetylcholine receptor genes expression during development of the neuromuscular junction. J.P. CHANGEUX, C. BABINET, J.L. BESSEREAU, A. BESSIS, A. CARTAUD, J. CARTAUD, P. DAUBAS, A. DEVILLERS-THIÉRY, A. DUCLERT, J.A. HILL, B. JASMIN, A. KLARSFELD, R. LAUFER, H.O. NGHIÊM, J. PIETTE, M. ROA et A.M. SALMON. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55, pp. 381-406.

— Compartmentalized gene expression during motor endplate epigenesis. J.P. CHANGEUX. *The New Biologist*, 3, 413-429.

— The *Torpedo marmorata* electrocyte : developmental changes in the subcellular distribution of the 43KD (ν_1) protein suggest a role for the 43KD protein in the stabilization of acetylcholine receptor. H.O. NGHIÊM, J. HILL et J.P. CHANGEUX. *In* : « The living cell in its 4th dimension ». AIP Conference Proceedings 226. American Institute of Physics editors, Guy Paillotin editor, pp. 416-429.

— Modèles neuronaux de fonctions cognitives associées au cortex préfrontal. J.P. CHANGEUX et S. DEHAENE. *In* : « Sécurité des Systèmes : Neurosciences et Ergonomie Cognitive ». Science et Défense, édition Dunod, Paris, Volume 2, pp. 223-240.

— The nicotinic acetylcholine receptor : a member of the superfamily of ligand-gated ion channels. J.L. GALZI et J.P. CHANGEUX. *In* : « Proceedings of the 1990 Summer School entitled « Biological Signal Transduction », NATO ASI series volume H.52, E.M. ROSS and K.W.A. WIRTH eds. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 1-16.

— Faut-il dépister les prédispositions aux troubles psychiatriques ? A. KLARSFELD et B. GRANGER. *Médecine/Science*, 7, 58-61.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Symposium « Molecular models of drug action at the cholinergic receptor », New York Academy of Sciences Conference, University of Calgary, Alberta, Canada, 25-28 juin 1990 (conférence générale).

— Séminaire, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, U.S.A., 27 juin 1990 (invitation P^r E. Kandel).

— Fondation Alsace/Espace Européen des Sciences « Epigenesis and plasticity in the nervous system », Strasbourg, 2-5 juillet 1990 (président de session et conférencier).

— FASEB Meeting « Regulation of gene expression in higher animals », Copper Mountain, Colorado, U.S.A., 8-13 juillet 1990.

— Table-Ronde Roussel-Uclaf « Molecular recognition, allosteric receptors and drug design », Château de Maffliers (Val d'Oise), 19-20 juillet 1990 (co-organisateur et conférencier).

— Dibner Institute Workshop « So human a brain », Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Massachusetts, U.S.A., 2-4 août 1990.

— NATO Summer School on Biological signal transduction, Island of Spetsai, Grèce, 7-16 août 1990 (co-organisateur et deux conférences).

— Third European Congress on Cell Biology, Florence, Italie, 2-7 septembre 1990 (conférencier symposium).

— Advanced Research Workshop « Local and short range signals in development », European Science Foundation, Fondation Hugot, Paris, 12-14 septembre 1990.

— 18th Annual scientific meeting international society for pediatric neurosurgery, Hôtel Intercontinental, Paris, 17-19 septembre 1990 (conférence générale).

— VII International congress on neuromuscular diseases, Munich, 16-22 septembre 1990 (président de session et conférencier).

— International symposium « The cholinergic synapse », Berlin, 23-27 septembre 1990.

— Meeting of the Society for drug research « Molecular pharmacology and drug receptors », Londres, G.B., 27 septembre 1990.

— Conférence, International School of Neuroscience, Fidia Foundation, Padoue, Italie, 1^{er}-4 octobre 1990.

- Conférence, Fondazione Giorgio Cini, Venise, Italie, 5-6 octobre 1990.
- Conference on Environmental determinant of nervous system development, Civitan international research center, Birmingham, Alabama, U.S.A., 16-18 octobre 1990.
- Conférence à la Séance solennelle de remise du fonds de recherche Divry, Société belge de neurologie, Bruxelles, 22 octobre 1990.
- Conférence, Exposition « La fabrique de la pensée », Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris, 3 novembre 1990.
- Conférence, Université d'Oxford, Département de Zoologie et de Psychologie, G.B., 5-6 novembre 1990.
- Conférence, Fondation Robert Debré, Bruxelles, Belgique, 12 novembre 1990.
- The Aharon Katzir-Katchalsky Lectures, deux conférences, The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israël, 29 novembre-5 décembre 1990.
- Séminaire, The Hebrew University of Jerusalem, Israël, 4 décembre 1990.
- Colloque Fyssen « Origins of the human brain », Saint-Germain-en-Laye, 14-17 décembre (co-organisateur), 1990.
- Colloque « Neurophilosophie et maladie d'Alzheimer », Fondation IPSEN, San Diego, Californie, U.S.A., 11 janvier 1991.
- Keystone symposium « Gene expression in neuromuscular development », Colorado, U.S.A., 24-31 janvier 1991.
- Séminaire hivernal des neurosciences européennes, Crans-Montana, Suisse, 9-16 mars 1991 (conférence plénière).
- First european symposium « Enzymes in deoxyribonucleotide synthesis », Les Deux-Alpes, 6-11 avril 1991.
- CIBA Foundation Symposium « Interactions among cell signalling systems », Kobe, Japon, 23-25 avril 1991.
- CIBA Foundation Open Meeting, Kobe Convention Center, Japon, 26 avril 1991.
- Troisièmes Journées de perfectionnement en neurologie et neuropsychiatrie, Maison de la Chimie, Paris, 2 mai 1991 (conférence générale).
- Conférence, Entretiens Science et Défense, DGA, Centre international de conférences de La Villette, Paris, 14-15 mai 1991 (conférence générale).
- 1991 Carl-Gustaf Bernhard Medal Lecture, Royal Swedish Academy of Sciences, Stockholm, Suède, 15 mai 1991.
- Conférence, Third Jean Brachet Memorial Lectures, Palais des Académies, Bruxelles, Belgique, 17 mai 1991.

— Colloque Académie des Sciences/Royal Society « Reconnaissance et interactions cellulaires », Paris, 28-29 mai 1991.

— Conférence, Neurobiology and the Unity of Biological Sciences, Scuola Normale Superiore, Pise, Italie, 13-14 juin 1991.

— 13th Institut Pasteur-Weizmann Institute Symposium « Use of gene transfer for the study of normal and malignant cell development », Rehovot, Israël, 16-18 juin 1991.

— 10th Discoveries International symposium « Basic life sciences and human society », Honda Foundation/Alexander von Humboldt Foundation, Bonn, 24-26 juin 1991.

Jean-Louis BESSEREAU :

— Conférence « Mécanismes moléculaires de la mémoire cellulaire élémentaire », Colloque « Mémoire et vieillissement », Fondation IPSEN, Paris, 28-29 janvier 1991.

Anne DEVILLERS-THIERY :

— Conférence, Fondation Alsace/Espace Européen des Sciences « Epigenesis and plasticity in the nervous system », Strasbourg, 2-5 juillet 1990.

Aymeric DUCLERT :

— Conférence « Regulation of acetylcholine receptor genes expression during development of the neuromuscular junction », Colloque « Horizons in cell biology » Rockefeller University-Institut Pasteur, Château de Combray, Norolles, 26-29 mai 1991.

Jean-Luc GALZI :

— Conférence « Le récepteur de l'acétylcholine : données récentes sur son organisation fonctionnelle », Colloque sur les maladies neuromusculaires, Montpellier, 24-28 juin 1991.

Christophe MULLE :

— Conférence, Minicolloque I.N.S.E.R.M. « Biologie et pathologie des neurones », Arcachon, octobre 1990.

Hoàng-Oanh NGHIEM :

— Conférence « The 43K (ν_1) polypeptides in *Torpedo marmorata* electrocyte : support for a role in acetylcholine receptor stabilization », MRC, Cambridge, G.B., 21 novembre 1990.

Jacques PIETTE :

— Conférence, 2nd Meeting of the European Neurological Society, Brighton, G.B., 3-4 juillet 1990.

— Conférence « Transcriptional regulation of the α -subunit gene of the acetylcholine receptor in skeletal muscle », Fourth joint symposium Pasteur-Riken, Tokyo, Japon, 20-25 février 1991.

Frédéric REVAH :

— Conférence « Organisation fonctionnelle du récepteur nicotinique de l'acétylcholine », Minicolloque « Ingénierie des protéines », Mont-Saint-Odile, 3-5 février 1991.

Catherine VIDAL :

— Conférence « Characterization of nicotinic receptors in the habenulo-interpeduncular system », Symposium on Central nicotinic receptors, European Society for Neurochemistry, Leipzig, Allemagne, 19-30 juillet 1990.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Grand-officier dans l'Ordre National du Mérite (Recherche Scientifique), mai 1991.

— Carl-Gustaf Bernhard Medal, Académie Royale des Sciences de Suède, 15 mai 1991.

— Aharon Katzir-Katchalsky Lectures, Rehovot, Israël, novembre-décembre 1990.

— Third Jean Brachet Memorial Lectures, Palais des Académies, Bruxelles, 17 mai 1991.

— Membre d'honneur à titre étranger de la Société Belge de Neurologie, Bruxelles, 1991.