

Communications cellulaires

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

A. COURS DE LA CHAIRE DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

Le cours n'a pas eu lieu.

B. COMPTE RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

I. ORGANISATION FONCTIONNELLE DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES PÉRIPHÉRIQUES ET CENTRAUX

1. *Organisation stratifiée du canal ionique du récepteur de l'acétylcholine* (Coll. avec D. et S. BERTRAND, Université de Genève)

Les recherches sur l'organisation fonctionnelle de la molécule du récepteur nicotinique ont bénéficié récemment de la capacité que possède la chaîne neuronale $\alpha 7$ de former à elle-seule, dans l'oocyte de *Xénope*, un récepteur fonctionnel homo-oligomérique qui se prête particulièrement bien à la mutagenèse dirigée. Des expériences antérieures de marquage avec la chlorpromazine et de mutagenèse dirigée ont souligné l'importance du segment hydrophobe M2 dans la formation du canal ionique. En particulier, la mutation en thréonine de la leucine 247 présente dans la partie médiane de M2 et dont l'homologue est marqué par la chlorpromazine chez la Torpille modifie profondément les propriétés physiologiques et pharmacologiques du récepteur $\alpha 7$. Les modifications observées sont en accord avec l'idée que la mutation rend conductrice l'un des états désensibilisés et de haute affinité du récepteur.

Cette conclusion est confirmée lorsqu'un chélateur des ions Ca^{++} est injecté dans l'oocyte pour annuler les courants chlore activés par le Ca^{++} . En accord avec celle-ci, la cinétique de la réponse de conductance est trouvée beaucoup plus lente ($\tau = 0,79\text{s}$) que celle du type sauvage ($\tau = 0,05\text{s}$). Les deux anneaux d'acides aminés situés de part et d'autre de l'anneau de leucine sur l'hélice α et qui sont également marqués par des ligands de photoaffinité du canal, ont été mutés soit en thréonine (V251T), soit en glutamine (T244 Q). Ces récepteurs mutants possèdent des propriétés semblables à celles du mutant L247T et à la différence de mutants sur des acides aminés plus distants (S240, L254/255). Trois anneaux superposés : deux d'acides aminés hydrophobes, l'autre d'acides aminés hydrophiles contribuent à la fermeture du canal ionique dans l'état désensibilisé suggérant une stratification fonctionnelle du canal ionique.

2. Conversion de la sélectivité ionique du récepteur nicotinique de cationique en anionique (Coll. avec D. et S. BERTRAND, Université de Genève)

Les récepteurs de la glycine et du GABA possèdent un canal ionique sélectif pour les anions et présentent néanmoins d'importantes homologues de séquence avec le récepteur nicotinique dont le canal est cationique. L'échange du segment M2, ou de la moitié de celui-ci, entre le récepteur de la glycine $\alpha 1$ et le récepteur nicotinique $\alpha 7$ ne conduit pas à un récepteur fonctionnel dans l'ovocyte de *Xénope*. Par contre, l'introduction dans la séquence $\alpha 7$ d'acides aminés supposés se trouver en regard de la lumière du canal ionique permet de convertir la sélectivité du canal de cationique en anionique. La mutagenèse dirigée de trois acides aminés suffit ; il s'agit de : 1) la permutation en thréonine de la valine 251 déjà mentionné (V251T) ; 2) l'échange en alanine du glutamate 237 qui compose l'anneau « intermédiaire » chargé négativement (E237A) ; 3) l'addition d'une proline [ou d'une alanine à l'extrémité N-terminale du segment M2 (entre les positions 236 et 237)] qui modifie la longueur du segment reliant M1 à M2. Dans ces conditions, le récepteur se trouve dans un état conducteur de haute affinité (ou désensibilisé). Ces résultats suggèrent que la géométrie de la structure quaternaire de la protéine réceptrice ainsi que ses transitions conformationnelles constituent d'importantes contraintes structurales sur la sélectivité du canal ionique.

3. Développement d'un agoniste photoactivable du récepteur nicotinique (Coll. avec M. GOELDNER et C. HIRTH, Université Louis Pasteur, Strasbourg)

Un analogue photoactivable du dansyl-C6-choline : AC5 ([N'-methyl, N'-4-diazonium phenyl] [acide N-6-hexanoïque, 2-(triméthylammonium bromure) ethyl ester] urée) est actif comme agoniste sur des cultures primaires de muscle, se lie avec une haute affinité sur le récepteur de Torpille à l'équilibre

et photoinactive le site de liaison des agonistes sans perturber le site de liaison des bloquants non compétitifs de manière significative. Rendu radioactif, il marque les quatre chaînes du récepteur d'une manière sensible à l' α -bungarotoxine. L'AC5 paraît particulièrement approprié pour explorer la dynamique des transitions allostériques du récepteur au niveau du site actif.

4. *Potentialisation de la réponse d'un récepteur nicotinique neuronal par les ions Ca^{++} externes*

L'augmentation de la concentration externe des ions Ca^{++} potentialise la réponse des récepteurs nicotiques des neurones de l'habenula médiane du rat jusqu'à 3,5 fois. Cet effet est indépendant du voltage et correspond à un accroissement de la fréquence d'ouverture des canaux ouverts par l'acétylcholine enregistrés par la méthode du patch clamp. Il est observé avec le Ba^{++} et le Sr^{++} , mais pas avec le Mg^{++} . Le Ca^{++} externe exerce, en plus, un effet inhibiteur sur la conductance élémentaire des canaux nicotiques aux potentiels positifs, mais pas aux potentiels négatifs. Ces résultats suggèrent l'existence de sites allostériques activateurs pour le Ca^{++} distincts de ceux qui interviennent dans l'inhibition de la conductance du canal.

5. *PIPEX : une pipette motorisée*

PIPEX est un système motorisé de pipetage qui sert à la préparation de tampons de cristallisation dont la composition varie de manière systématique par incréments de faible valeur relative. Il se compose d'une pipette motorisée contrôlée par un ordinateur et d'un programme de planification de l'expérience.

II. *RÉGULATION D'EXPRESSION DES GÈNES DU RÉCEPTEUR MUSCULAIRE*

1. *Compartimentation précoce des ARN messagers codant pour les sous-unités α et γ du récepteur musculaire*

La distribution des ARN messagers codant pour les sous-unités α et γ est suivie par hybridation *in situ* avec des sondes froides sur le diaphragme de souris *in toto*. Les premiers signes d'une distribution non homogène des ARN messagers apparaissent, dès le jour 13,5 de développement embryonnaire. Puis, l'ARN messenger extra jonctionnel disparaît et le contraste avec le domaine synaptique s'accroît. La compartimentation d'expression des gènes α et γ se produit dès la formation des premiers contacts neuromusculaires.

2. Interactions positives et négatives entre facteurs myogéniques et facteurs Sp1 et GBF

L'activité du promoteur de la sous-unité α est analysée par mutagenèse dirigée et par reconstitution de séquences activatrices « enhancer »-promoteur. En l'absence de la région proximale contenant le site Sp1 et l'homopolymère GC chevauchant, qui fixe un facteur nouveau appelé GBF, le promoteur est inactif. Cette partie proximale peut être remplacée par un site de liaison du facteur Sp1 de SV40 ou d'un site de liaison du facteur MEF2 du gène de la créatine kinase du muscle. La mutation du site Sp1 affecte la transactivation par CMD1 ou par la myogénine. Celle du site GBF entraîne une activité promotrice plus élevée en culture primaire de myotubes de poulet ou de fibroblastes de caille. De plus, *in vitro*, la liaison de la protéine purifiée Sp1 bloque la liaison de GBF. Les facteurs myogéniques activent donc la transcription en coopération avec le facteur Sp1 et le GBF contribue à la spécificité musculaire de l'expression du promoteur en bloquant la liaison du facteur SP1 dans les cellules non musculaires ou les myoblastes.

3. Régulation d'un transgène LacZ par l'innervation musculaire chez la souris

Le rôle de l'innervation motrice sur l'expression de la β -galactosidase ciblée sur la membrane nucléaire (nls β gal) est étudiée avec deux lignées de souris transgéniques construites avec ce transgène placé sous le contrôle d'un promoteur de 850 pb de la sous-unité α de poulet. Après la naissance, l'expression de nls β gal se trouve compartimentée transitoirement dans la région des plaques motrices dans les muscles *extensor digitorum longus*, *tibialis anterior* et dans le diaphragme. Chez l'adulte, la dénervation de plusieurs muscles rapides entraîne une expression importante du transgène, qui débute au niveau des plaques motrices et se déploie transitoirement suivant une distribution spatio-temporelle définie (sauf dans le cas du *soleus*) et qui varie de manière systématique d'un muscle à l'autre.

4. Expression synaptique du promoteur de la sous-unité ϵ chez la souris

La sous-unité ϵ du récepteur musculaire est exprimée chez l'adulte exclusivement au niveau de la plaque motrice. Afin d'analyser les éléments régulateurs du promoteur qui déterminent l'expression synaptique, diverses constructions d'ADN contenant des fragments du promoteur ϵ fusionnés au gène rapporteur nls β gal, ont été injectés dans le tissu musculaire. Les résultats obtenus montrent que 83nt en amont du point de départ de la transcription suffisent pour l'expression synaptique.

De plus, la mutation d'un site MyoD situé à la position -70 n'apparaît pas nécessaire pour celle-ci. Une construction de seulement 36 nucléotides ne

donne aucune expression visible de nls β gal. L'analyse du même promoteur *in vitro* dans des cultures primaires de muscle en utilisant le gène de la luciférase comme rapporteur révèle un élément activateur entre les positions -122 et -83 ainsi que deux autres éléments activateurs et un autre élément inhibiteur. Des éléments différents interviennent dans l'expression *in vivo* et *in vitro*.

5. *Localisation de la dystrophine et de la drp chez la Torpille* (Coll. avec J. CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris)

Un anticorps très puissant dirigé contre la dystrophine purifiée de Torpille révèle cette protéine au niveau de la face innervée de l'électroplaque, alors qu'au niveau de la jonction neuromusculaire la dystrophine et la « dystrophin-related protein » (ou drp) se trouvent colocalisées.

III. RÉGULATION D'EXPRESSION DES GÈNES DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE CENTRAL

1. *Distribution de l'immunoréactivité de la sous-unité β 2 (β 2 LI) dans le cerveau de rat*

La distribution de l'immunoréactivité de la sous-unité β 2 du récepteur nicotinique central (β 2 LI) se superpose largement à celle de son ARN messenger. Un marquage particulièrement fort est décelé dans le thalamus et dans d'autres régions mais de manière dispersée ; un marquage plus faible mais systématique s'observe dans l'hypothalamus et l'amygdale. Au niveau cellulaire, β 2 LI est exclusivement neuronal et concentré de manière prédominante dans les pericarya mais également dans les dendrites (neurones pyramidaux du cortex, cellules de *Purkinje*) et dans les terminaux axoniques (striatum). Au niveau ultra structural, β 2 LI est associée à des membranes intracellulaires mais rarement aux membranes synaptiques. La distribution largement ubiquitaire de β 2 LI suggère que la sous-unité β 2 est une sous-unité commune aux différentes combinaisons de récepteur dans diverses régions du cerveau.

2. *Expression du gène de la sous-unité α 2 de poulet dans le système nerveux central de souris*

La sous-unité α 2 est exprimée, chez le poulet, exclusivement au niveau du noyau spiriforme latéral. Afin d'analyser les déterminants génétiques engagés dans cette distribution, plusieurs lignées stables de souris transgéniques ont été produites qui portent le gène de structure complet de la sous-unité α 2 de

poulet avec 7 Kb de séquences en amont et 3Kb de séquences en aval. Le message $\alpha 2$ est détecté par PCR de manière prédominante dans le système nerveux central. L'hybridation *in situ* le révèle de manière quasi exclusive au niveau des cellules nerveuses et dans des régions définies du cerveau et de la moelle épinière, en particulier mais pas exclusivement, dans les noyaux moteurs craniaux et dans d'autres structures cholinergiques. Les mécanismes régulateurs donnant lieu à expression neurone-spécifique sont donc conservés au moins en partie du poulet à la souris.

3. Localisation pré-terminale des récepteurs nicotiques sur les axones GABAergiques du noyau interpédonculaire du rat

La distribution privilégiée des molécules de récepteur au niveau de structures définies de la cellule nerveuse implique une importante régulation post-transcriptionnelle. L'enregistrement électrophysiologique de neurones interpédonculaires sur des coupes fines de cerveau de rat révèle un accroissement très prononcé de la fréquence et de l'amplitude des courant GABAergiques postsynaptiques. Un effet similaire est obtenu avec l'acétylcholine en présence d'ésérine. Il est bloqué par la dihydro- β -érythroidine et par la mécamylamine. L'effet est retrouvé avec une préparation de neurones isolés auxquels restent attachées des terminaisons synaptiques. La tétradotoxine supprime l'action de la nicotine, ce qui suggère une localisation pré-terminale des récepteurs nicotiques qui déclenchent une onde électrique propagée le long des afférences gabaergiques.

IV. MODÈLES FORMELS

Un modèle neuronal du développement des capacités numériques élémentaires (Coll. avec S. DEHAENE, Maison des Sciences de l'Homme)

Plusieurs espèces animales et les enfants avant l'acquisition du langage possèdent des capacités élémentaires de traitement des nombres. Elles incluent la capacité de reconnaître une numérosité donnée, qu'elle soit présentée par la vision ou par l'audition, et, à un stade plus tardif du développement, la capacité de comparer deux numérosités et de décider laquelle est la plus grande. Le modèle propre rend compte de plusieurs de ces phénomènes et de propriétés comme l'effet de distance ou la loi de Fechner pour les nombres.

J.-P. C.

PUBLICATIONS

1992 (fin)

Articles :

— Mutations in the channel domain of a neuronal nicotinic receptor convert ion selectivity from cationic to anionic. J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIÉRY, N. HUSSY, S. BERTRAND, J.P. CHANGEUX et D. BERTRAND. *Nature*, 359, 500-505.

— Photoactivable agonist of the nicotinic acetylcholine receptor : potential probe to characterize the structural transitions of the acetylcholine binding site in different states of the receptor. B. CHATRENET, F. KOTZYBA-HIBERT, C. MULLE, J.P. CHANGEUX, M.P. GOELDNER. et C. HIRTH. *Mol. Pharmacol.*, 41, 1100-1106.

— Localization of dystrophin and dystrophin-related protein at the electromotor synapse and neuromuscular junction in *Torpedo marmorata*. A. CARTAUD, M.A. LUDOSKY, F.M.S. TOMÉ, H. COLLIN, F. STETZKOWSKI-MARDEN, T.S. KHURANA, L.M. KUNHEL, M. FARDEAU, J.P. CHANGEUX et J. CARTAUD. *J. Neuroscience*, 48, 995-1003.

— Regulation of an acetylcholine receptor LacZ transgene by muscle innervation. A.M. SALMON et J.P. CHANGEUX. *NeuroReport*, 3, 973-976.

— Stratified organization of the nicotinic acetylcholine receptor channel. A. DEVILLERS-THIÉRY, J.L. GALZI, S. BERTRAND, J.P. CHANGEUX, et D. BERTRAND. *NeuroReport*, 3, 1001-1004.

Revues :

— The functional architecture of the acetylcholine nicotinic receptor explored by affinity labeling and site-directed mutagenesis. J.P. CHANGEUX, J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIÉRY et D. BERTRAND. *Quarterly Rev. Biophysics*, 25, 395-432.

— La chimie des communications cérébrales. J.P. CHANGEUX. *Pour la Science*, 181, 40-48.

— Formal neuronal models for cognitive functions associated with the prefrontal cortex. J.P. CHANGEUX et S. DEHAENE. *In* : « Exploring Brain Functions : Models in Neuroscience », T.A. Poggio and D.A. Glaser, eds. John WILEY and Sons Ltd, pp. 249-267.

1993

Articles :

— Mutations at two distinct sites within the channel domain M2 alter calcium permeability of neuronal $\alpha 7$ nicotinic receptor. D. BERTRAND, J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIÉRY, S. BERTRAND et J.P. CHANGEUX. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (sous presse).

— Nicotinic and muscarinic modulations of excitatory synaptic transmission in the rat prefrontal cortex *in vitro*. C. VIDAL et J.P. CHANGEUX. Neuro-science (sous presse).

— Voltage-dependencies of the effects of chlorpromazine on the nicotinic receptor channel from mouse cell line Sol 8. P. BENOIT et J.P. CHANGEUX. Neurosci. Lett. (sous presse).

— Development of elementary numerical abilities : a neuronal model. S. DEHAENE et J.P. CHANGEUX. J. Cogni. Neurosci. (sous presse).

— Preterminal nicotinic receptors on GABAergic axons : a study on thin slices and freshly isolated neurons in the rat interpeduncular nucleus. C. LÉNA, J.P. CHANGEUX et C. MULLE. J. Neurosci. 13, 2680-2688.

— Compartmentalized expression of the α and γ -subunits of the acetylcholine receptor in recently fused myotubes. J. PIETTE, M. HUCHET, D. HOUZELSTEIN et J.P. CHANGEUX. Dev. Biol., 157, 205-213.

— Immunocytochemical localization of a neuronal nicotinic receptor : the $\beta 2$ subunit. J.A. HILL, M. ZOLI, J.P. BOURGEOIS et J.P. CHANGEUX. J. Neurosci., 13, 1551-1568.

— A model for motor endplate morphogenesis : diffusible morphogens, transmembrane signalling and compartmentalized gene expression. M. KERSBERG et J.P. CHANGEUX. Neural Computation, 5, 341-358.

— Crystallization and preliminary crystallographic analysis of a tetrameric isolectin from *Vicia villosa* specific for the Tn antigen. J.L. EISELE, D. TELLO, E. OSINAJA, A. ROSETO et P.M. ALZARI. J. Mol. Biol., 230, 670-672.

— Negative regulatory elements upstream of a novel exon of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 2$ subunit gene. A. BESSIS, N. SAVATIER, A. DEVILLERS-THIÉRY, S. BÉJAMIN et J.P. CHANGEUX. Nucleic Acid Res., 21, 2185-2192.

— Chicken neuronal acetylcholine receptor $\alpha 2$ subunit gene exhibits neuron-specific expression in the brain and spinal cord of transgenic mice. P. DAUBAS, A.M. SALMON, M. ZOLI, B. GEOFFROY, A. DEVILLERS-THIÉRY, A. BESSIS, F. MÉDEVIELLE et J.P. CHANGEUX. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90, 2237-2241.

— A 83 nucleotide promoter of the acetylcholine receptor ϵ -subunit gene confers preferential synaptic expression in mouse muscle. A. DUCLERT, N. SAVATIER et J.P. CHANGEUX. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90, 3043-3047.

— Preparation of protein crystallization buffers with a computer-controlled motorized pipette Pipex. J.L. EISELÉ. J. Appl. Crist., 26, 92-96.

— Muscle specific expression of the acetylcholine receptor α -subunit gene requires both positive and negative interaction between myogenic factors Sp1 and GBF factors. J.L. BESSEREAU, D. MENDELZON D., C. LE POUPON, M. FISZMAN, J.P. CHANGEUX et J. PIETTE. EMBO J., 12, 443-449.

Revues :

— Functional architecture of the nicotinic acetylcholine receptor : a prototype of ligand-gated ion channel. A. DEVILLERS-THIÉRY, J.L. GALZI, J.P. CHANGEUX, S. BERTRAND et D. BERTRAND. J. Membrane Biol. (sous presse).

— Stratification of the channel domain in neurotransmitter receptors. D. BERTRAND, J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIÉRY, S. BERTRAND et J.P. CHANGEUX. Current Opinion in Neurobiology (sous presse).

— Compartmentalized transcription of acetylcholine receptor genes during development of the neuromuscular junction. J.L. BESSEREAU et J.P. CHANGEUX. In : The Proceedings of NIMH, Keystone, Colorado, September 20-24, 1992. (sous presse).

— Modèles neuronaux des fonctions cognitives : l'exemple des capacités numériques. S. DEHAENE et J.P. CHANGEUX (sous presse).

— Allosteric modulations of the nicotinic acetylcholine receptor. C. LÉNA et J.P. CHANGEUX. Trends in Neurosci., 16, 181-186.

— Posttranscriptional compartmentalization of acetylcholine receptor biosynthesis in the subneural domain of muscle and electrocyte junctions. J. CARTAUD et J.P. CHANGEUX. Eur. J. Neuroscience, 5, 191-202.

— Synaptogenesis in the prefrontal cortex of the macaque. J.P. BOURGEOIS. In : Developmental neurocognition : Speech and Face Processing in the First Year of Life. B. de Boysson-Bardies, S. de Schonen, P. Juszyk, P. MacNeilage, and J. Morton, Editors. Kluwer Academic Publishers B.V. The Netherlands, pp. 31-39.

— Le récepteur nicotinique neuronal de l'acétylcholine : du gène au tabagisme. N. LE NOVÈRE, A. BESSIS, C. LÉNA, M. PICCIOTTO et M. ZOLI. Médecine/Science, 1, vol. 9, 41-49.

— Formal neuronal models for cognitive functions associated with the prefrontal cortex. J.P. CHANGEUX, et S. DEHAENE. In : « Exploring Brain Functions : Models in Neuroscience », T.A. Poggio and D.A. Glaser, eds. John Wiley and Sons Ltd, pp. 249-267.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

- Conférence, Colloque « Comparative approaches to cognitive science ». Aix en Provence, 6-7 juillet 1992.
- 25th International Congress of Psychology, Bruxelles, 19-24 juillet 1992.
- 5th International Congress on Cell Biology, Madrid, 26-31 juillet 1992 (président de session et conférencier).
- Conference, Joint Meeting of the British Association for Psychopharmacology and European Behavioural Pharmacology Society, Cambridge, U.K. 2-7 août 1992.
- Conference, International Summer School « New Developments in Lipid-protein interactions and receptor function ». Ile de Spetsai, Grèce, 16-27 août 1992.
- Conference, Fidia Research Foundation Symposium : « Synapses and Receptors. A molecular perspective », Robinson College Cambridge, U.K., 8-10 septembre 1992.
- Conference, Second NIMH Conference on Molecular Neurobiology, Keystone, U.S.A., 20-24 septembre 1992.
- Séminaire, University of Colorado Health Sciences Center, 24 septembre 1992.
- Conférence, 2nd Gif Conference on « Long-term Potentiation : a debate of Current Issues ». Gif-sur-Yvette, 1-3 octobre 1992.
- Conference, 85th Annual Meeting of the Formosan Medical Association, Taipei, Formose, 28 octobre-9 novembre 1992.
- Conférence inaugurale EUROMEDECINE 92 « Pathologie des Récepteurs ». Montpellier, 13 novembre 1992.
- Conférence à l'University College of London. 10 décembre 1992.
- Conférence plénière, Annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan Puerto Rico, 13-19 décembre 1992.
- Conférence plénière, organisée par l'Académie des Sciences de New York, dédiée à la mémoire du Professeur Shosaku Numa, Waseda University Tokyo, Japon, 12-15 janvier 1993.
- Conférence plénière, 11th European Workshop on Cognitive Neuropsychology, Università degli Studi di Padova, Bressanone, Italie, 24-29 janvier 1993.

— International Titisee Conference on « Molecular and Cellular Biology of Muscle Development : *in vivo* analysis », 17-21 mars 1993.

— Conférence à la Mairie de Florence sur le problème de la drogue, Italie, 20 avril 1993.

— Conférence plénière, European Research Conference, « Molecular Neurobiology Regulation and Biosynthesis and Function of Neuroreceptors and ion channels », Aghia Pelaghia, Crète, 24-28 avril 1993.

— International Symposium « Worldwide Decade of the Brain », Rome, Italie, 30 avril 1993.

— Conférence, Jacques Monod Conference « Molecular Mechanisms of synaptic plasticity », La Londe, Les Maures, 9-10 mai 1993.

— Pasteur-Weizmann-Rockefeller Meeting « The structure of biological macromolecules in 4-D », Institut Pasteur, Paris, 17-19 mai 1993.

— Congrès de la Société de Neuropsychologie de langue française « Neuropsychologie du lobe frontal », Angers, 28-29 mai 1993.

— Symposium sur la Neuroendocrinologie, Windsor, Canada, 18 juin 1993.

— Conférence, Center for Biotechnology, Karolinska Institute, Huddinge, Suède, 20 juin 1993.

— V^e Colloque sur les maladies neuromusculaires, Strasbourg, 21-25 juin 1993.

— Conférence de clôture, Novo Nordisk Foundation Symposium, Copenhague, Danemark, 28-30 juin 1993.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— Colloque « Synaptogenesis in the prefrontal cortex of primates », NATO workshop, Carry Le Rouet, juillet 1992.

Jean-Luc EISELE :

— Fidia Research Foundation Symposium : « Synapses and Receptors. A molecular perspective », Robinson College Cambridge, U.K. 8-10 septembre 1992.

Jean-Luc GALZI :

— Conférence, European Research Conference, « Molecular Neurobiology Regulation and Biosynthesis and Function of Neuroreceptors and ion channels », Aghia Pelaghia, Crète, 24-26 avril 1993.

— Conférence, 20th Anniversary Strasbourg Center, Marion Merrell Dow Symposium on « Molecular Basis for Drug Action », Strasbourg, 13-15 mai 1993.

— Conférence, Minicolloque de la Société des Neurosciences : Récepteurs et Mécanismes de transduction. Montagnac, 23-25 juin 1993.

Hoang Oanh NGHIEM :

— Conférence, Max-Planck Institut for Brain Research, Francfort, Allemagne, mars 1992.

Catherine VIDAL :

— Conférence, Xth European Congress of Toxicology, Paris, Septembre 1992.

— Conférence, European behavioral pharmacology society meeting, Cambridge, U.K., août 1992.

— Conférence, Colloque IPSEN « Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex ». Paris, novembre 1992.

— Conférence, Jacques MONOD Conference « Molecular mechanisms of synaptic plasticity », La Londe, Les Maures, mai 1993.

DISTINCTIONS

— Premio Internacional para un Futuro Creativo (Comitee CAPIRE) : Trabajos teoreticos y experimentales sobre aprendizaje creativo, Madrid, 20 novembre 1992.

— Prix international « Amedeo e Frances Herlitzka » pour les Sciences Physiologiques, Turin, 30 novembre 1992.

— Médaille d'Or, Centre National de la Recherche Scientifique, 17 décembre 1992.

— Prix Louis Jeantet de Médecine (avec Richard HENDERSON et Kurt WÜTHRICH), Genève, janvier 1993.