

Communications cellulaires

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

A. REPRÉSENTATIONS MENTALES ET APPRENTISSAGE

Le Cours de l'année 1996 a porté sur un domaine très précis de recherche qui tente d'établir des liens constructifs entre la biologie du système nerveux et la psychologie cognitive, ce que J. Fodor appelle « loi-pont » (bridge-law) entre deux domaines du savoir que l'histoire et la tradition universitaire ont trop longtemps et arbitrairement séparé, en particulier dans notre pays. Le Cours a été organisé autour de trois grands thèmes : 1) réflexions philosophiques sur les concepts de représentation et de connaissance : 2) propositions pour une théorie générale de la représentation et de la connaissance : 3) tentatives de mise à l'épreuve de la théorie par la modélisation et l'analyse expérimentale des tâches de réponse différée associées au cortex préfrontal.

Philosophie de la Représentation et de la Connaissance

Le mot représentation est dérivé du latin *repraesentare* (1175) ou *representatio* (1250) : action de mettre sous les yeux, de reproduire par la parole, de répéter... de « faire apparaître de manière concrète ou symbolique l'image d'une chose abstraite » et, plus généralement, « rendre présent ou sensible *quelque chose* à l'esprit, à la mémoire, au moyen d'une image, d'une figure, d'un signe... » et par métonymie, ce signe, image, symbole, allégorie (1370). Vers la fin du XII^e siècle, le mot représentation prend le sens que nous lui connaissons avec le théâtre et avec l'acte artistique dans le sens de reproduire le réel observable par le dessin, la peinture, la sculpture, puis aussi la photographie. Au XVII^e siècle, le mot passe dans le vocabulaire philosophique pour désigner *l'image* fournie à *l'entendement* par les sens ou la mémoire (1654), avant de prendre le sens de « tenir la place », « être mandaté pour », dans un contexte juridique ou administratif, d'où les acceptations de représentation diplomatique ou de démocratie représentative. Avec le XX^e siècle, le mot représentation acquiert le sens de « signe qui représente »

en mathématiques, informatique... enfin, avec la neuropsychologie, il devient « l'objet de sens présent dans le cerveau » ou « l'objet mental », sens qui sera le nôtre.

Selon Geoffrey Lloyd, la philosophie naît en Occident à la fin du VII^e siècle avant notre ère avec les **Milésiens** : Thalès (624-548 avant J.C.), Anaximandre (611-547 avant J.C) et Anaximène (année 546). A la suite de développements technologiques importants (métallurgie, tissage, poterie, agronomie, écriture...), résultant de processus d'acquisition par essais et erreurs, accompagnés d'un travail théorique conscient, des classifications s'élaborent, fondées sur l'observation et la rationalisation de celles-ci. Il y a découverte progressive de la nature et saisie de la distinction entre naturel et surnaturel avec omission délibérée de tout recours au surnaturel. Si pour Thalès « tout est plein de dieux », celui-ci « laisse les dieux à la porte ». Au sujet des tremblements de terre qui, selon lui, résultent de l'agitation de l'eau sur laquelle « flotte » la terre, Thalès propose une thèse « naturaliste ». Même s'il se réfère à un mythe babylonien, il distingue, ce faisant, l'universel de l'accidentel et du contingent. Anaximandre, dont les textes sont rares, écrit que « les créatures vivantes naquirent de l'élément humide quand il eut été évaporé par le soleil ; l'homme était au début semblable à un autre animal, à savoir un poisson »... référence à des mythes anciens, prémonition d'une conception évolutionniste ? Celui-ci est également crédité de l'usage du mot *ἄπειρον*, *indéfini* (et non infini), ce qui est inachevé, pour se référer au principe des choses (*ἀρχή*). Pour Anaximène enfin, la substance fondamentale est l'air (*ἀήρ*) substance de notre âme. D'une manière générale, les premiers philosophes-savants s'efforcent de « découvrir la cause matérielle des choses » en « cherchant de quoi le monde est fait » (Aristote). En se détachant des textes sacrés, ils élaborent une première *explication naturaliste* du monde. Ils y parviennent par la recherche d'objectivité avec la pratique de la discussion, la compétition directe des théories entr'elles pour choisir la théorie la plus adéquate. Le débat argumenté et contradictoire devient condition préalable à tout progrès scientifique et philosophique. Comme l'écrit Jean-Pierre Vernant, il y a pré-éminence de la parole sur le pouvoir et sur le rituel sacré, la raison grecque est fille de la cité (*πόλις*) et s'oppose tant aux rois qu'à la religion.

Le **Pythagorisme** (fin du VI^e siècle avant J.C.) contraste avec la philosophie milésienne en posant que « les *nombres* sont par nature premiers » et que « les éléments des nombres sont les éléments de toute chose » ainsi que « le ciel tout entier est une gamme musicale et un nombre ». Les nombres sont conçus comme des réalités premières, qui s'accordent harmonieusement par l'âme avec l'ordre du monde. Même si ce mythe est encore présent chez beaucoup de mathématiciens et physiciens contemporains, le pythagorisme apporte à la science la « représentation mathématique » des choses et des phénomènes.

Héraclite, Parménide et Empédocle (V^e siècle avant J.C.) élaborent une première épistémologie, en se posant la question des fondements du savoir. Pour Héraclite, le monde est en *changement perpétuel*, tout en restant enfermé dans

certaines limites, du fait de tensions sous-jacentes entre opposés, « comme pour l'arc et la lyre ». Héraclite met en doute le seul témoignage des sens, ce que Parménide complète par un appel au jugement par raison sur les « choses existantes » et dont on peut penser et parler. Empédocle, personnage de légende, dépasse ses prédécesseurs en postulant que les choses du monde se composent d'*éléments constitutants* (les « racines » ou *ρίζοματα*), terre, eau, air, feu, substances originaires et créées qui se « mélangent » les unes aux autres suivant des *proportions* définies. Les éléments s'associent, se dissocient par le jeu de forces d'*attraction* et de *répulsion*. De ce fait, une évolution par sélection se produit par combinaison au « *hasard* des rencontres » et sélection ; les monstres qui ne peuvent pas résister « au feu » disparaissent, « ainsi naît la race des hommes ». De plus, Empédocle propose une première théorie empiriste de la perception et de la connaissance que reprendront, par la suite, les atomistes. Selon lui, les objets émettent des « effluves » qui, comme autant de particules microscopiques, se détachent de ceux-ci pour pénétrer par les « pores » de chaque organe des sens ; percevant et perçu s'attirent parce que postulés semblables ; « la connaissance résulte de l'attraction du semblable par le semblable ». Une *isomorphie* se manifeste entre les « émanations » des objets et l'élément existant dans notre corps.

Les **Atomistes**, avec Leucippe de Milet, puis son élève Démocrite d'Abdère (460-370 Av. J.C.) postulent que seuls sont réels les *atomes* et le *vide*. Les différences entre objets physiques s'expliquent en termes de modifications de la forme, de l'arrangement et de la position d'*atomes*. Ceux-ci sont postulés indivisibles, solides et pleins (*ατομος*) et peuvent se combiner en nombre illimité (*απειρον*). Il y a abandon de toute cause finale : les atomistes, selon Aristote, prennent « comme principe ce qui vient naturellement en premier ». Les hommes et les animaux sont nés de la terre. L'âme est corporelle, « ignée », composée du même feu que les corps célestes. Elle est mortelle et les atomes qui la composent se désagrègent avec la mort du corps. La théorie de la connaissance des Atomistes poursuit et développe celle d'Empédocle. Les sensations constituent un « toucher à distance ». La sensation et la pensée (*Φρονησις*) sont produites par des « simulacres » qui se détachent continuellement des objets visibles et pénètrent en nous. « Nous ne connaissons, de ce fait, rien de certain, mais seulement ce qui change selon la disposition de notre corps, et selon ce qui pénètre en lui ou ce qui lui résiste ». Il y a scepticisme général au sujet de la « vérité » de toute connaissance. « La vérité est dans un abîme ». De plus, Démocrite propose la première thèse céphalocentriste sur le siège de l'âme. « Le cerveau, gardien de la pensée et de l'intelligence » contient les « principaux liens de l'âme ». Avec les Atomistes s'élabore une authentique théorie naturaliste de la connaissance.

Avec les **médecins Hippocratiques** (V^e et IV^e siècle), la maladie devient un phénomène naturel, ayant des causes naturelles, détachée de toute force magique, visitation divine, ou intervention démoniaque. La « maladie sacrée », l'épilepsie,

résulte de décharges cérébrales et a des causes matérielles, l'altération du cerveau entraînant une altération de ses représentations.

Platon se trouve en « régression » par rapport à Démocrite sur plusieurs points : 1) le retour au monde pythagoricien des nombres et à la réalité invisible des Idées (νοητος), objets de la « vraie » connaissance (επιστημη); 2) la croyance à un élément intentionnel, une téléologie, une finalité, dans la nature, que dénonceront par la suite Empédocle, Spinoza, Diderot, puis Darwin et Freud ; 3) l'impossibilité d'un accès à une *explication exacte* du monde par l'expérimentation, mais seulement par la contemplation des Idées (θεοροια); 4) l'absence d'apprentissage : toute science est réminiscence et les Idées sont innées.

Néanmoins, Platon reprend, de manière positive, la thèse d'Empédocle des corps simples primordiaux, en y ajoutant que ceux-ci possèdent des formes géométriques simples. Platon anticipe, de ce fait, les théories mathématiques en physique et en chimie. D'autre part, sa préférence affichée pour le raisonnement, pour la raison, au détriment de la simple sensation, est un apport majeur à la démarche scientifique.

Aristote réhabilite l'observation et l'expérimentation avec la critique des Idées platoniciennes qu'il qualifie de « mots vides de sens et métaphores poétiques ». Il s'intéresse aux *causes*, prenant en compte quatre facteurs : la matière, la forme, la cause motrice et la cause finale. Il y a, selon lui, « aspiration spontanée de la matière vers la forme », puis de la forme vers les causes motrices et finales que l'on peut faire correspondre en langage d'aujourd'hui à la *fonction*. En d'autres termes, Aristote distingue, selon nous, *structure et fonction*. Dans son Histoire des Animaux, il établit une classification des animaux dont les grandes lignes sont toujours valables aujourd'hui : dépourvus de sang rouge (invertébrés) et avec sang rouge (vertébrés) et parmi les vertébrés, ovipares (jusqu'aux reptiles et oiseaux) et vivipares (mammifères, à l'exception des monotrèmes). Il distingue genres et espèces et propose une organisation hiérarchique des formes et fonctions animales, du simple au complexe, une *scala naturae*, couronnée par l'homme. Mais Aristote ignore l'Évolution. Pour lui le monde vivant est statique. Il y a fixité des espèces et de leurs formes. A la différence de Platon, qui tient l'âme comme une réalité séparée du corps, Aristote considère l'âme et le corps comme deux éléments inséparables d'une même substance. Il distingue trois niveaux de facultés distincts : 1) l'*âme végétative*, que possèdent tous les êtres vivants et qui assure nutrition et reproduction ; 2) l'*âme sensitive*, qui comprend la sensation, conçue comme réception de la « forme » sans la « matière » qui l'accompagne dans l'objet, et l'imagination (Φαντασία), l'image qui persiste après que l'objet a disparu dans la mémoire ou dans les songes ; 3) l'*âme intellectuelle* ou *rationnelle*, que seul possède l'homme et assure la formation des concepts, des raisonnements... Aristote distingue en son sein, « l'intellect patient » (παθητικός), réceptacle des images et « l'intellect agent » (ποιητικός) d'une dignité supérieure et qui actualise les intelligibles. Les clivages hiérarchiques qu'il introduit dans l'âme correspondent, *grosso modo*, à la *sensation* (par les organes des sens), à

l'entendement (formation des concepts), à la *raison* (développement de la pensée). Enfin, avec la logique, Aristote introduit une gymnastique intellectuelle qui confère au discours un caractère de nécessité dans la *distinction* du *vrai et du faux*. Il établit les prémisses d'un accès rigoureux à la *connaissance objective*.

Une première tentative de mise en relation de la capacité de représentation avec l'organisation du cerveau apparaît chez **Némésius** vers les IV^e et V^e siècles de notre ère à la suite des travaux expérimentaux de Gallien. Ce modèle « ventriculaire » se fonde sur la subdivision de l'âme en facultés motrice, sensible et raisonnable, et assigne les trois « fonctions » d'imagination, raison et mémoire de l'âme raisonnable, respectivement, aux ventricules antérieurs, moyen et postérieur de l'encéphale.

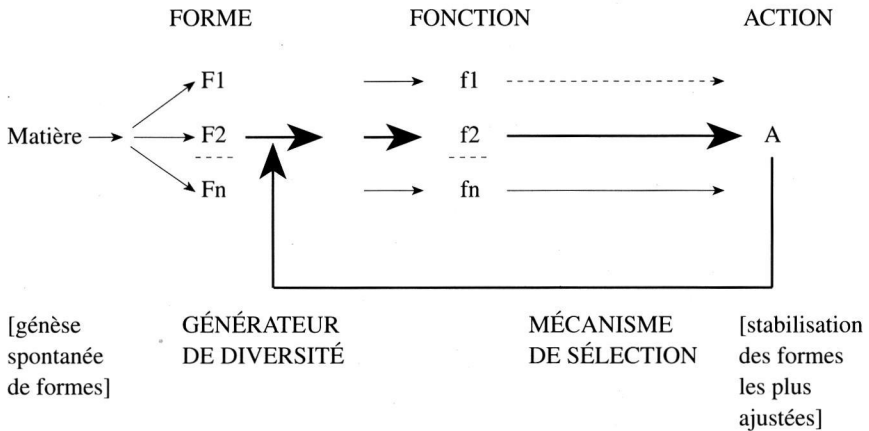
René Descartes, dans son traité de l'Homme (dont il abandonne l'écriture en 1633 après la condamnation de Galilée), renouvelle intégralement le discours scientifique sur les relations de l'âme et du corps. Retenu par la postérité comme promoteur du clivage dualiste, Descartes anticipe en fait les développements récents des sciences cognitives en proposant un premier modèle connexionniste de « l'appareil de connaissance ». Il postule que la « machine » du cerveau de l'homme se compose, au niveau *microscopique* le plus élémentaire, de « petits tuyaux » « qui doivent être comptés comme autant de petits nerfs », par lesquels passent les esprits animaux. Il suggère également une organisation hiérarchique de ce « rézeüil », « dont toutes les mailles sont autant de tuyaux » : 1) des muscles et organes des sens aux « concavitez du cerveau », 2) puis à la glande pinéale et, enfin 3) aux espaces vacants du cortex cérébral, laissés en blanc dans les derniers schémas de l'ouvrage (où il aurait pu fort bien loger l'âme). De même il distingue : 1) la *sensation*, « mouvement du cerveau comme avec les bêtes », qui relève des organes corporels, 2) la *perception* mélange de l'esprit avec le corps qui met en branle la glande pinéale et 3) le *jugement*, le raisonnement, selon lui, propre à l'âme. En réalité, Descartes au fil de son œuvre philosophique reste ambigu, voire contradictoire, au sujet des relations précises de l'âme et du corps (au-delà du rôle décisif de la glande pinéale, rapidement mis en questions par Sténon, Willis et d'autres éminents anatomistes), sans doute par crainte des autorités ecclésiastiques et politiques.

Une étape décisive dans la compréhension des processus de représentation sera avec **Lamarck** (1809) l'abandon d'un « monde fixe », d'une *scala naturae* (Aristote) créée par Dieu avec l'Homme à son sommet, au bénéfice d'une conception « transformiste » de l'univers vivant, avec passage lent et graduel d'une espèce à l'autre, qu'accompagne la complexification croissante du système nerveux. L'homme « doué de raison » occupe néanmoins une place spéciale. Au cours de l'évolution nerveuse, la capacité de représentation s'accroît. Pour Lamarck, la pensée est un acte physique qui se développe progressivement, avec la différenciation d'un « sentiment intérieur » que l'on appelle aujourd'hui « espace conscient ». Le mécanisme selon lequel « les circonstances influent sur la forme et l'organisation des animaux » (l'hérédité des caractères acquis) correspond à la

mise en application du mécanisme empiriste d'Aristote à l'Évolution des espèces, suivant le schéma :

Matière → Forme 1 → *Fonction 1* → Forme 2...

Darwin crée, avec l'Origine des espèces (1859), une rupture épistémologique décisive, en proposant les trois volets du modèle sélectionniste : 1) la prise en compte de *populations* d'organismes vivants en croissance exponentielle, mais avec des ressources naturelles limitées ; 2) la variabilité (génétique) spontanée des individus au sein des populations et l'héritabilité des variations ; 3) la sélection naturelle par « lutte pour l'existence » d'individus dont la survie dépend de leur constitution héréditaire. L'ensemble résulte en un changement graduel de la « forme » des organisations et donc de leur capacité de représentation suivant le schéma :



Le modèle initialement conçu pour rendre compte de l'évolution biologique au niveau génétique s'élargit à la capacité de représentation dans l'espace conscient, du fait de l'*internalisation* de l'évolution des représentations. **Spencer** (1870) propose que des centres de coordination « s'intercalent » entre « groupes sensoriels » et « groupes moteurs » contribuant de ce fait à un accroissement de complexité connexionnelle et, donc, d'intégration fonctionnelle. Pour **Hughlings-Jackson**, une évolution interne se produit des centres « bien organisés et inférieurs » vers les centres « moins bien organisés et supérieurs » qui s'organisent toute la vie, avec passage du plus automatique au plus volontaire. **J.Z. Young** dans *A model of the brain* (1964) s'inspire tant de la cybernétique que de ses observations expérimentales sur la pieuvre pour proposer que l'organisme est un « homéostat », qui maintient son organisation propre, en dépit de changements de l'environnement, tout en *sélectionnant* une action particulière parmi un ensemble d'actions possibles. Il y parvient de manière *adaptée* dans la mesure où la réponse permet à l'organisme de se maintenir (self-maintenance) et de survivre. Dans ce sens, l'organisme *est* (ou contient) une *représentation* de son environ-

nement. C'est ainsi que le « monde » de la mouche diffère de celui de la souris et de celui de l'homme. Avec l'évolution biologique, les capacités représentationnelles s'élargissent de l'environnement physique et biologique à l'environnement social et culturel.

Avec l'évolution culturelle, une « externalisation » des représentations relaye et développe l'internalisation de l'évolution des représentations. Celle-ci se fonde, bien entendu, sur l'épigénèse et la mémoire. **Karl Popper** dans le chapitre d'*Objective knowledge* (1972) « Clouds and Clocks » généralise le paradigme évolutionniste par essais et erreurs aux multiples niveaux d'organisation « télescopes » ou « emboîtés » (nested) dans les organismes supérieurs. Pour Popper, les organismes sont engagés dans des stratégies de résolutions de problèmes, hiérarchisées et soumises à des contrôles plastiques, qui s'étendent aux développements de la connaissance par conjectures et réfutations. Les connaissances validées par leur correspondance avec les faits — donc « vrais » — s'organisent progressivement en un arbre de la connaissance, constamment remis en cause par l'épreuve de faits nouveaux. Curieusement, alors que pour Popper, « la conscience n'est qu'une des nombreuses sortes de contrôle en interaction », celui-ci persiste à défendre une position dualiste en distinguant, à tout prix, « états physico-chimiques » et « états mentaux ».

Vers une théorie naturaliste de la représentation

Selon **Joëlle Proust**, « une théorie philosophique est naturaliste quand elle ne reconnaît comme légitime que les démarches objectivantes et les principes explicatifs ordinairement reconnus et mis en œuvre dans les sciences de la nature. Une théorie naturaliste éclaire la genèse du savoir en partant de son état le plus récent... sans s'aveugler sur le caractère inéluctablement provisoire et réfutable des hypothèses explicatives qu'elle propose ». Le problème posé est d'expliquer la capacité que possède un état neuronal à représenter un état de choses extérieur (ou même intérieur) de manière purement causale. Pour **Dretske** (1988), il existe deux niveaux d'explication causale : 1) la corrélation nomique entre un état de choses extérieur F et un état interne en vertu duquel C indique F , est une « représentation » de F ; 2) une connexion causale entre l'état interne C ayant la propriété N et une « sortie comportementale » de type M , ou action sur le monde :

$$F \rightarrow \text{indique} - [C] - \text{cause} \rightarrow M$$

Des faits objectifs, indépendants de l'observateur, forment donc la base matérielle permettant à une chose de *signifier* ou *d'indiquer* quelque chose à propos d'une autre.

Toute théorie naturaliste postule la préexistence d'une réalité extérieure, que l'on peut subdiviser en : 1) un monde physicochimique ou biologique : possédant une structure définie, une organisation propre, non créée, non étiquetée et non intentionnelle ; 2) un monde de l'humain, créé par l'homme : qui inclut les

aspects sociaux, avec les autres hommes et leurs contenus mentaux, et les aspects culturels, créés par l'homme sous forme d'artéfacts et étiquetés par lui : industries, œuvres d'art, écrits. Le monde du *non-représenté* par l'homme doit donc être distingué de celui du *déjà représenté* par celui-ci.

La théorie proposée repose, en premier lieu, sur les *prédispositions* que possède l'organisme vivant à « représenter » le monde extérieur : 1) une *architecture nerveuse*, de complexité croissante, délimitée par une enveloppe génétique, produit de l'évolution biologique, qui offre un élargissement du monde des représentés à des représentations de plus en plus étendues et abstraites du monde ; elle inclut les capacités d'apprentissage et de mémoire, les émotions fondamentales et les capacités de délibérations « consciente » et de jugement ; 2) la mobilisation dans l'espace et dans le temps de *populations* distribuées, mais topologiquement définies de neurones, dont les états d'activité (électrique et chimique), coordonnés et/ou cohérents, qui *codent pour*, ou « indiquent », une signification, un sens, dans un *contexte* défini ; 3) l'abandon du schéma entrée-sortie longtemps postulé par la cybernétique et la neurophysiologie, au bénéfice d'un *style projectif* (Berthoz ; Dehaene et Changeux) qui se manifeste par le comportement exploratoire des diverses espèces animales, par l'attention et par les mouvements du regard qui anticipent la perception et l'action, enfin par la formation de pré-représentations, d'hypothèses sur le monde dans le cadre du « Darwinisme mental » (Dehaene & Changeux).

En réalité, les interactions du cerveau avec le monde extérieur se manifestent de manière concomitante suivant deux trajectoires en sens opposé : 1) celle *centrifuge*, suivant le mode projectif, de *pré-représentations* analogues aux *variations darwiniennes*, résultant de l'activité spontanée, transitoire, de populations variables de neurones, formant une combinatoire aléatoire (générateur de diversité) de formes neurales pré-existantes, sélectionnées tant par l'évolution biologique que par l'épigénèse au cours du développement ; 2) celle, *centripète*, directement évoquée par l'interaction avec le monde extérieur par les mécanismes de la perception sensorielle (la corrélation d'activité des percepts étant déterminée par les caractéristiques de « l'objet » du monde extérieur) ; également, l'interaction avec le monde extérieur entraîne l'*actualisation* intra-cérébrale des traces de mémoire.

De ce double mouvement résulte une *sélection* de la pré-représentation « appropriée » par le truchement de systèmes d'évaluations, en particulier, du système des émotions, les causes de la sélection relevant de la survie de l'organisme, d'une communication efficace, d'une vie sociale harmonieuse. Au cours de cette sélection s'établit la relation d'indication entre l'objet du monde extérieur et sa « représentation neurale ».

Des « représentations » emboîtées les unes dans les autres peuvent se former à divers niveaux d'organisation du système nerveux. Une classification élémentaire distingue les représentations « privées », internes à l'individu et les représentations

« publiques », communiquées d'individu à individu ; parmi les privées, les représentations conscientes se différencient des représentations non conscientes ; parmi les publiques, Sperber, reconnaît les représentations de *premier ordre, factuelles*, les connaissances empiriques stockées comme « vraies » dans la mémoire sémantique encyclopédique, et les *représentations d'ordre élevé*, représentations de représentations, propositions scientifiques ou représentations au caractère plus *normatif*, comme croyances, règles morales, lois.

De même, est-il légitime de postuler une *hiérarchie* des *évaluations* et des *sélections* qui, dans le cas des machines intelligentes (Changeux & Connes), inclut 1) un niveau de base *standard*, « je perds, je gagne, je perds... », 2) un niveau d'*évaluation globale*, qui prend en compte la mémoire des parties perdues et gagnées, des stratégies gagnantes ou non, enfin 3) un niveau de la *créativité*, qui assure la reconnaissance de la nouveauté et de l'adéquation d'une pré-représentation « nouvelle » à une réalité existante.

Enfin, la naturalisation de la notion de « contexte intentionnel » par une implémentation connexioniste devrait permettre de répondre aux deux objections de Chomsky dans *Language and Nature* (1995). En effet, un même mot peut désigner des choses différentes dans des phrases ou situations différentes (par exemple le mot représentation lui-même) et un même objet ou une personne peut être désignée par des mots hiérarchiquement différents. Ces deux objections peuvent être levées par des implémentations connexionnistes, l'une du contexte « sémantique » par l'intermédiaire d'interactions latérales, l'autre de l'emboîtement hiérarchique des concepts par le truchement de connexions verticales.

En conclusion, cette première ébauche d'une théorie de la représentation permet, au moins, de concevoir une implémentation connexionnelle de la « fonction d'indication » par un processus de sélection de pré-représentations. Toutefois, toute représentation ne possède pas le statut de connaissance. La notion de *connaissance* s'inscrit dans le contexte des représentations sociales d'ordre élevé et des modalités de leur évaluation. L'attribut du statut de « connaissance » à une représentation sociale sera abordé l'année prochaine.

Un modèle neuronal de sélection de représentations associé au cortex pré-frontal

Même si, à ce stade, la théorie de la représentation et de la connaissance qui vient d'être présentée reste difficile à mettre à l'épreuve de l'expérience dans sa totalité, certaines propositions de base de celle-ci peuvent faire l'objet d'une expérimentation rigoureuse.

L'architecture « minimale » prise en compte repose sur la distinction de deux niveaux d'organisation : un niveau fondamental, sensori-moteur, et un niveau supérieur, régulateur. Ce niveau régulateur ou de supervision attentive (Shallice) s'identifie au cortex préfrontal dont la surface relative à celle du reste du cortex

cérébral est la plus élevée chez l'homme, par rapport aux autres mammifères. De plus, le cortex préfrontal est très richement interconnecté, et de manière réciproque, avec les autres aires du cortex cérébral : sensorielles, associatives et motrices, ainsi qu'avec le système limbique. La « fonction » considérée est celle de la sélection d'une règle de conduite dirigée vers un but. Ce sont les diverses tâches de réponse différée : \overline{AB} , « delayed-matching to sample » (DMS), test de tri de carte de Wisconsin, Tour de Londres, toutes liées à l'intégrité du cortex préfrontal. Par exemple, la tâche \overline{AB} consiste en : 1) la présentation d'un stimulus à l'une des deux positions auxquelles le sujet a accès (qui est changée de manière alternée et au hasard, pendant la période d'apprentissage) ; 2) la tombée d'un rideau qui cache le stimulus pendant un délai de durée variable ; 3) la présentation de nouveaux signaux suivie de la sélection de celui qui se trouve à la même position que le stimulus initial. Au cours de l'apprentissage, le sujet effectue ses choix, d'abord au hasard, mais une récompense est délivrée à chaque fois que le sujet choisit la bonne position. Dans la tâche DMS, le choix est effectué en fonction de l'identité d'un trait particulier au stimulus (couleur, forme) indépendamment de la position.

La « machine formelle » modélisée sur ordinateur, en d'autres termes « l'organisme virtuel », capable de passer les tâches \overline{AB} ou DMS avec succès, se compose de *neurones formels* ici susceptibles de produire des potentiels d'action discrets $J_i = 1$ ou 0 , en fonction des synapses excitatrices ou inhibitrices dont l'efficacité (ou le poids) J_{ij} est variable. Des *groupes de neurones* synergiques forment des représentations neurales pour les « règles de conduite ». Ils sont organisés de manière telle qu'il y a autoexcitation locale au sein d'un même groupe et inhibition latérale entre groupes. Dans un ensemble de groupes de neurones organisés suivant ce schéma, l'entrée en activité d'un seul groupe inhibe l'activité des autres groupes. Mais cette activité spontanée est susceptible de varier d'un groupe de neurones à l'autre, créant un *générateur de diversité endogène*. Les connexions entre neurones s'organisent en faisceaux, dont certains sont statiques, d'autres modulés. Les faisceaux modulés se composent de « triades synaptiques » schématiquement formés de deux terminaisons nerveuses A et C convergeant sur un même neurone B. L'efficacité de la synapse A-B est modulée par l'état d'activité de la synapse C-B au niveau de récepteurs allostériques postsynaptiques servant de commutateurs moléculaires. La modulation de A-B a lieu lorsque C-B est actif *avant* AB, la structure triadique permet la *détection* et la *production de séquences temporelles*. D'autre part, des récepteurs allostériques sont susceptibles de moduler l'efficacité de la synapse A-B par la régulation de la balance entre état *activable* R et état *réfractaire* D. Dans ces conditions, C-B règlera l'efficacité de A-B par l'intermédiaire de premiers ou seconds messagers (incluant par exemple une phosphorylation). La sélection d'une règle particulière s'opère lorsque le générateur de diversité produit un groupe actif qui code pour une action sur le monde extérieur entraînant, dans un laps de temps défini, une récompense positive. La récompense positive se présente sous la forme d'un

signal chimique diffusible (neuromodulateur : acétylcholine, norépinephrine, dopamine...) dont l'interaction avec le récepteur postsynaptique concomitante de celle du neuromédiateur stabilise l'état activable du récepteur allostérique. Celui-ci sert donc de *détecteur de coïncidence*. Par contre, un renforcement négatif déstabilisera le système de groupes de neurones et remettra le générateur de diversité en route. La simulation des conduites de l'organisme virtuel démontre que les éléments d'architecture fonctionnelle introduits dans celui-ci suffisent pour rendre compte des tâches $AB\bar{B}$, DMS et de la tâche de Tri de Cartes de Wisconsin.

En conclusion, le modèle d'organisme virtuel proposé ne répond que de manière très partielle aux questions posées par la théorie de la représentation. Il suggère une implémentation plausible du concept de sélection de pré-représentation par un mécanisme de récompense précablé. Il ne prend toutefois pas en compte, ni le développement des groupes de neurones eux-mêmes, ni la hiérarchie des représentations et des systèmes d'évaluation, ni la créativité du cerveau de l'enfant qui sont l'objet de nouvelles tentatives de modélisation.

SÉMINAIRES

Art et Neuroscience

- 18 mars, M. JOUVET : L'art et le rêve.
- 25 mars, P. BROOK : Théâtre et Neuroscience.
- 1^{er} avril, J. MANDELBROJT : Le travail du peintre : de l'idée pressentie au tableau achevé.
- 15 avril, S. MacADAMS : Stratégies d'écoute musicale et plasticité cérébrale.
- 6 mai, S. ZÉKI : Neuroesthétique des arts visuels.
- 13 mai, L. BUSINE : « La beauté insensée » : art et aliénation mentale.
- 20 mai, M. STROPPA : En quête des processus de création musicale.

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

I. ORGANISATION FONCTIONNELLE DU RECEPTEUR NICOTINIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE : PROTÉINE ALLOSTÉRIQUE MEMBRANAIRE

I. Les phénotypes multiples de mutants du récepteur (GALZI, J.L., EDELSTEIN, S. et CHANGEUX, J.P., 1996).

En accord avec le modèle de Monod, Wyman et Changeux (1965), le récepteur nicotinique, comme la plupart des récepteurs canaux, est un oligomère possédant

un axe de symétrie de pseudo-rotation perpendiculaire au plan de la membrane et qui coïncide avec le canal ionique. Toutefois, la protéine réceptrice forme des hétéropentamères qui portent (au moins) deux sites de liaison de l'acétylcholine situés à l'interface entre sous-unités α et non α (et de ce fait structurellement distincts). Enfin, en plus des deux états discrets, fermé (B) et ouvert (A), qui se trouvent engagés dans la transition d'activation, le récepteur est sujet à une cascade de transitions conformationnelles vers des états fermés « désensibilisés » I et D, d'affinité élevée pour les ligands nicotiques. Fait important, toujours en accord avec le modèle allostérique, ces transitions ont lieu spontanément en l'absence de ligand (M. Jackson, 1994 ; Changeux et Edelstein, 1994 ; Edelstein et coll. sous presse).

Cette année, les multiples phénotypes obtenus par mutagenèse dirigée des sous-unités du récepteur (ou par la diversité de leurs combinaisons) ainsi que leur surprenante pléiotropie ont été examinés dans le cadre d'une nouvelle formulation (Edelstein et coll. 1996) du modèle allostérique qui incorpore les multiples états conformationnels du récepteur (B, A, I et D) et leurs cinétiques d'interconversion (Galzi et coll. 1996). Le modèle rend compte de trois grandes catégories de phénotypes qui résultent de mutations ponctuelles affectant sélectivement l'un (ou plusieurs) des paramètres suivants :

1) les *propriétés intrinsèques de sites de liaison définis* (ou **phénotype K**), par exemple, par la permutation d'acides aminés dans le site actif, ou dans un site allostérique qui entraîne une perte (parfois un accroissement) d'affinité (Galzi et coll. 1991) ;

2) *l'activité intrinsèque du canal ionique* (ou **phénotype γ**) dans l'une ou l'autre des conformations de la molécule réceptrice, par exemple, par la mutation de l'anneau équatorial de leucine ($\alpha 7$ L 247T) présent dans le segment MII (Révah et coll. 1991) qui s'interprètent sur la base d'une « ouverture du canal » dans l'état désensibilisé ;

3) *l'une (ou l'autre) des constantes d'isomérisation entre les diverses conformations du récepteur* (ou **phénotype L**), par exemple par le déplacement de l'équilibre allostérique spontané en faveur d'une conformation privilégiée, ici active (distincte de celle stabilisée dans le type sauvage) ; ainsi la mutation $\alpha 7$ V 251T s'accompagne-t-elle, de manière concomitante, d'un changement d'affinité apparente pour l'agoniste, d'une modification des propriétés du canal ionique et de la spécificité agoniste/antagoniste (Devillers-Thiéry et coll. 1991).

Le modèle s'applique également au cas de mutants du récepteur de la glycine (H. Betz) dont les phénotypes « complexes » présentent des analogies avec ceux obtenus avec le récepteur de l'acétylcholine.

2. *Identification des sites de liaison du Ca⁺⁺ qui règlent la potentiation du récepteur neuronal de l'acétylcholine* (Coll. D. et S. BERTRAND, Centre Médical Universitaire, Genève) (GALZI, J.L., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P. et BERTRAND, D., sous presse).

Les ions Ca⁺⁺ agissent comme effecteurs allostériques positifs de la réponse physiologique des récepteurs nicotiques neuronaux en augmentant l'amplitude des courants ioniques, l'affinité apparente et la coopérativité de la réponse à l'acétylcholine (Mulle et coll. 1992 ; Vernino et coll. 1992). L'analyse de la séquence du grand domaine hydrophile aminoterminal de la sous-unité $\alpha 7$ révèle *cinq séquences consensus pour la liaison du Ca⁺⁺*. Les mutations E18Q (segment I) et E 44Q (segment II) abolissent l'accroissement d'affinité provoqué par le Ca⁺⁺, mais conservent l'augmentation par le Ca⁺⁺ des amplitudes des courants au plateau ainsi que la coopérativité. D'autre part, la mutation des acides aminés qui appartiennent au segment canonique V de 12 acides aminés ($\alpha 7$ 161-172) affecte tous les caractères de la potentiation par le Ca⁺⁺, soit en accroissant (D163, S169), soit en réduisant (E161, S165, Y167), soit en abolissant (E172) les effets du calcium sur les amplitudes des courants ioniques, l'affinité pour les agonistes et la coopérativité. Des études de fluorescence *in vitro* avec les ions terbium (Tb3+) et le peptide [$\alpha 7$ 160-174] montrent, de plus, que la mutation E172Q altère également la liaison du Ca⁺⁺ *in vitro*. Enfin, l'introduction du segment [$\alpha 7$ 161-172] dans le domaine hydrophile amino terminal du récepteur sérotoninergique 5HT₃, normalement insensible au Ca⁺⁺, confert la potentiation par le Ca⁺⁺. *Les données sont en accord avec la présence de plusieurs sites régulateurs pour le Ca⁺⁺ sur le récepteur de l'acétylcholine, le segment très conservé $\alpha 7$ 161-172 contribuant simultanément à la liaison des ions Ca⁺⁺ et à la liaison de l'agoniste.*

3. *Identification d'un motif extracellulaire engagé dans la liaison de nucléotides guaninidiques par un récepteur du glutamate* (Coll. Y. PAAS et V. TEICHBERG, Weizmann Institute, Rehovot) (PAAS, Y., DEVILLERS-THIÉRY, A., CHANGEUX, J.P., MÉDEVIELLE, F. et TEICHBERG, V., 1996).

La protéine du cervelet de poulet liant le kainate (KBP) appartient, sur le plan structural, à la famille des récepteurs ionotropiques du glutamate, même s'il n'a pas été possible de démontrer sa réponse au glutamate dans un quelconque système reconstitué. Néanmoins, la liaison de ³H kainate est bloquée par les nucléotides guaninidiques à des concentrations qui inhibent la réponse physiologique de récepteurs fonctionnels du glutamate. Dans le but d'identifier le site de liaison du GTP, il a d'abord été reconnu que sa séquence contient un motif riche en glycine GXGXXG que l'on sait impliqué dans la liaison d'ATP et de GTP aux kinases et protéines G. Or, le photomarquage de la KBP par le GTP α^{32} P, qui est bloqué par le kainate ou le glutamate, est également inhibé par des anticorps dirigés contre un peptide contenant le motif riche en glycine. De plus, la mutation des résidus K72 et Y73 au sein du motif riche en glycine montre une diminution de la liaison de GTP d'un facteur 10 à 90 respectivement sur les

protéines mutantes exprimées à la surface de cellules HEK 293. La liaison de kainate, elle-même, n'est pas affectée par la mutation K72A ou T, mais diminue d'environ 10 fois avec la mutation Y73I. *En d'autres termes, le motif riche en glycine fait partie du site de liaison du GTP, mais contribue également, directement (ou indirectement) au site de liaison du kainate/glutamate.*

II. RÉGULATION D'EXPRESSION DES GÈNES DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES MUSCULAIRES

1. Identification d'un élément d'ADN déterminant l'expression synaptique du gène de la sous-unité δ musculaire chez la souris (KOIKE, S., SCHAEFFER, L. et CHANGEUX, J.P., 1995).

L'ARN messager de la sous-unité δ , comme celui des autres sous-unités du récepteur nicotinique, est concentré au niveau du domaine sous-neural de la fibre musculaire (Fontaine et coll. 1988 ; Goldman & Staple, 1989, rev. Duclert & Changeux, 1995). Afin d'identifier l'élément régulateur d'ADN impliqué, nous avons utilisé la méthode d'injection d'ADN rendue quantitative par Duclert et coll., 1993 (dans le but d'analyser le promoteur de la sous-unité ϵ). Le plasmide employé contient un fragment du promoteur (-839 à + 45) de la sous-unité δ (Tang et coll. 1994) lié au gène rapporteur Lac Z avec un signal de localisation nucléaire. L'injection de la construction sauvage dans les muscles de la jambe de souris donne une expression préférentielle du gène rapporteur au niveau synaptique. L'analyse quantitative de plusieurs promoteurs mutants conduit à l'identification, pour la première fois à notre connaissance, d'un élément d'ADN, **TTCCGG**, que nous avons appelé **boîte N**, qui joue un rôle critique dans l'expression sous-neurale (Koiké et coll. 1995). L'élimination de cet élément de 12pb dans le contexte 839/+45 pb du promoteur de la sous-unité δ s'accompagne d'une expression générale du gène rapporteur sur toute la fibre musculaire, indiquant que cet élément est un « silenceur » qui réprime la transcription du gène de la sous-unité δ dans les régions extrajonctionnelles. D'autre part, cet élément inséré en amont d'un promoteur hétérologue non spécifique stimule préférentiellement l'expression dans la région synaptique. Cet élément règle donc l'expression focalisée du gène codant pour la sous-unité δ , à la fois comme « activateur » à la plaque motrice, et comme « silenceur » dans les régions extrajonctionnelles. Enfin des expériences de déplacement de bande sur gel (gel shift) avec des extraits de muscle révèle une protéine qui se fixe spécifiquement sur une séquence de 6 pb de cet élément suggérant que des facteurs de transcription particuliers contrôlent l'expression du gène δ par la **boîte N**.

2. *Distribution juxtasyntique et plasticité du corps de Golgi dans le muscle squelettique de poulet* (Coll. J. CARTAUD, Institut Jacques Monod, Paris) (JASMIN, B., ANTONY, C., CHANGEUX, J.P., CARTAUD, J., 1995 ; ANTONY, C., HUCHET, M., CHANGEUX, J.P. et CARTAUD, J., 1995).

Le corps de Golgi intervient directement dans la maturation post-transcriptionnelle des protéines membranaires mais n'a jamais été décelé, à ce jour, au niveau de la plaque motrice. Dans un premier travail (Jasmin et coll. 1989), sa distribution dans le muscle adulte de poulet, au cours du développement et après dénervation, a été suivie par immunofluorescence à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre le compartiment médian du corps de Golgi (TG38). Cet anticorps révèle, dans les myoblastes, une organisation polarisée juxtanucléaire et, dans les myotubes, une distribution périnucléaire non polarisée. Au contraire, dans le muscle ALD de poulet de 15 jours, *le corps de Golgi se trouve localisé strictement au niveau des plaques motrices*. Cinq jours après dénervation, le corps de Golgi s'étend à toute la fibre et sa distribution devient périnucléaire comme dans les myotubes en culture. Cette régulation de la distribution du corps de Golgi peut être mise en relation avec les modifications posttranscriptionnelles des protéines qui composent la membrane postsynaptique (Jasmin et coll. 1989).

Pour répondre aux interrogations posées par Ralston (1992), le travail a été poursuivi avec une palette plus large d'anticorps. Quatre anticorps dirigés contre des protéines spécifiques du corps de Golgi (210 KD, 160 KD, rab 6 et TGN 38) ont été utilisés pour suivre par immunofluorescence la localisation du corps de Golgi au cours de la différenciation du muscle et de la formation de la plaque motrice (Jasmin et coll. 1995 ; Antony et coll. 1995). Dans les myoblastes mononucléés, les quatre anticorps marquent un corps de Golgi unique et polarisé, étroitement associé au noyau. Dans les myotubes en culture, les mêmes anticorps décorent un corps de Golgi ponctiforme distribué autour de chaque noyau sarcoplasmique. Dans la fibre musculaire adulte, en accord avec nos observations initiales (Jasmin et coll. 1990), le corps de Golgi se trouve confiné au domaine sous-synaptique, de plus l'absence de réactivité à ce niveau pour l'anticorps TGN 38 révèle *une différenciation biochimique, jusque là inconnue, du corps de Golgi au cours du développement*. Enfin, la dénervation du muscle adulte entraîne une réapparition de l'immunoréactivité pour les quatre anticorps et, en particulier pour TGN 38. La présence d'un corps de Golgi différencié au niveau de la plaque motrice ainsi que l'existence d'un faisceau polarisé de microtubules dans le domaine postsynaptique est en accord avec *l'hypothèse d'une « voie sécrétrice intracellulaire » spécialisée dans le transport et le ciblage de la protéine réceptrice* (et des protéines synaptiques en général) *dans la membrane sous-synaptique* (Cartaud & Changeux, 1993).

3. Rôle de l'héréguline dans l'expression synaptique du récepteur musculaire de l'acétylcholine (ALTIOK, N., BESSEREAU, J.L. et CHANGEUX, J.P., 1995).

Divers facteurs d'origine neurale, comme le CGRP (Fontaine et coll. 1986 ; New & Mudge, 1986) ou l'ARIA (Usdin & Fischbach, 1986) stimulent l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine musculaire dans des cultures de muscle et ont été suggérés comme intervenant dans la régulation de l'expression sous-neurale du récepteur de l'acétylcholine. L'ARIA initialement purifié par Falls et coll. (1993) à partir de cerveau de poulet présente une forte homologie avec la forme β de l'héréguline (HRG) humaine, dont le domaine EGF peut être obtenu en grande quantité sous forme recombinante (Holmes et coll. 1992). Dans le but de caractériser et de localiser le récepteur de l'ARIA/HRG, nous avons confirmé que *l'HRG provoque une augmentation importante de l'ARNm de la sous-unité α du récepteur de l'acétylcholine dans des cultures primaires de myotubes de poulet via la phosphorylation de tyrosines des protooncogènes ErbB3 et ErbB2/neu*. Le pervanadate, un inhibiteur puissant des tyrosines phosphatases, potentialise la réponse à l'HRG qui, à son tour, est bloquée par l'erbstatine, indiquant l'importance de la phosphorylation des tyrosines dans ces effets. La répression de la transcription du récepteur par l'activité électrique du muscle engage l'activation, directe ou indirecte, de sérine/thréonine kinases (Klarsfeld et coll. 1989 ; Huang et coll. 1994). Toutefois, l'activation de la phosphorylation des sérine/thréonine par l'ester du phorbol PMA entraîne une inhibition des effets de l'HRG. Enfin, l'analyse immunocytochimique de la fibre musculaire du rat adulte révèle que, alors que le récepteur ErbB2/neu est présent sur toute la surface de la fibre musculaire, *l'immunoréactivité de ErbB3 est restreinte à la plaque motrice* suggérant son implication dans l'expression synaptique des gènes du récepteur par l'ARIA/HRG.

III. RÉGULATION D'EXPRESSION ET RÔLE DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES CENTRAUX

1. Activateurs et silenceurs dans le promoteur de la sous-unité $\alpha 2$ du poulet (Coll. avec D. LATCHMAN, University College, Londres) (MILTON, N.G.N., BESSIS, A., CHANGEUX, J.P. et LATCHMAN, D., 1995).

La sous-unité neuronale $\alpha 2$ du récepteur nicotinique présente une topologie d'expression extrêmement restreinte, limitée au noyau spiriforme latéral du diencéphale chez le poulet (Daubas et coll. 1990). Le promoteur du gène de la sous-unité $\alpha 2$ est soumis à une régulation négative très puissante du fait de la présence de six copies de la séquence [CCCCATGCAAT] actives en *cis* (Bessis et coll. 1993). A l'occasion d'une collaboration avec le groupe de D. Latchman (University College, Londres), les effets sur le promoteur de la sous-unité $\alpha 2$ de facteurs Brn-3 appartenant à la famille POU ont été analysés en détail (Milton et coll. 1995). Les facteurs Brn3a et Brn3c étaient connus (Morris et coll. 1994) comme

activateurs et le facteur Brn3b comme inhibiteur de promoteurs neuronaux. Or, de manière surprenante, le promoteur de la sous-unité $\alpha 2$ qui contient six copies de cette séquence est *activé* par le facteur Brn3b mais pas par les facteurs Brn3a et Brn3c. L'activation par Brn3b requiert l'intégrité des 6 séquences ; elle est perdue avec des promoteurs tronqués contenant 1, 2 ou 4 copies. Par contre, ces dérivés tronqués sont activés par Brn3c. Ce *jeu* remarquable *entre activation et répression par des facteurs de transcription* contribue vraisemblablement à l'expression très restreinte de la sous-unité $\alpha 2$ dans le cerveau.

2. *Intervention des récepteurs de la nicotine dans la régulation des récepteurs dopaminergiques D2 de la substantia nigra* (Coll. avec K. FUXE, Karolinska Institute, Stockholm) (LI, X.M., ZOLI, M., FINNMAN, U.B., Le NOVÈRE, N., CHANGEUX, J.P. et FUXE, K., 1995).

Les neurones dopaminergiques de la *substantia nigra* qui se projettent dans le néostriatum interviennent dans de nombreux comportements moteurs ainsi que dans les processus d'autostimulation et de dépendance pour les drogues comme la nicotine. Ces neurones expriment l'ARN messager de nombreuses sous-unités du récepteur nicotinique et la nicotine accroît le renouvellement métabolique de la dopamine dans ces neurones ainsi que sa libération (Fuxe). Dans ce contexte, il a été montré que *une seule injection de nicotine (1mg/kg) entraîne une réduction d'affinité des récepteurs D₂ dans le striatum du rat pour l'antagoniste raclopride après 12 heures de délai*. Par contre, aucun effet n'est remarqué pour l'affinité de l'agoniste dopaminergique NPA, pour le niveau d'ARN messager codant pour le récepteur D₂ et pour celui de la tyrosine hydroxylase (Li et coll. 1995). L'effet observé sur le récepteur D₂ peut s'interpréter sur la base de transitions allostériques qui affecteraient l'affinité des antagonistes, mais pas celle des agonistes (voir § II).

IV. NEUROGÉNÈSE ET SYNAPTOGÉNÈSE DANS LE CORTEX DE PRIMATE

1. *Évolutions temporelles comparées de la neurogénèse et de la synaptogénèse dans le cortex de macaque* (Coll. P. RAKIC, Yale University) (GRANGER, B., TEKAIA, F., Le SOURD, A.M., RAKIC, P. et BOURGEOIS, J.P., 1995).

Dans un travail antérieur, Bourgeois et collaborateurs (1986) ont montré que la phase exponentielle de la synaptogénèse (phase 3) suivait des cinétiques très semblables dans l'ensemble des aires du néocortex chez le singe, suggérant une régulation globale de la synaptogénèse pour l'ensemble du télencéphale. La phase 3 de la synaptogénèse a lieu dans le néocortex après la fin de la neurogénèse. La question se pose de savoir si c'est également le cas pour d'autres types d'aires corticales, comme le cortex cingulaire antérieur (aire 24 de Brodman). L'analyse comparée de la neurogénèse (par autoradiographie après injection de 3H thymidine) et de la synaptogénèse (par analyse statistique sur micrographies électro-

niques) révèle que, alors que la neurogénèse de l'aire 24 est antérieure d'un mois à celle de l'aire 17 du cortex visuel primaire, la phase rapide de la synaptogénèse (phase 3) a lieu 41 jours plus tard avec une cinétique comparable à celle des autres aires du néocortex. *La phase rapide de la synaptogénèse n'est donc pas directement liée sur le plan temporel à la fin de la neurogénèse* (Granger et coll. 1995).

2. *Conséquences de la désafférentation rétinienne sur la synaptogénèse du cortex occipital de macaque* (Coll. P. RAKIC, Yale University) (BOURGOIS, J.P. et RAKIC, P., 1996).

Des fœtus de macaque ont été énucléés aux jours E67 et E59 de développement embryonnaire, replacés dans l'utérus maternel et sacrifiés soit 3 mois après la naissance (E165) (à la fin de la phase rapide de synaptogénèse), soit 3 ans après (à la fin de la phase plateau de synaptogénèse). Chez les animaux opérés, le cortex strié présente une surface plus faible que chez les animaux contrôles. Toutefois, il possède la même épaisseur, le même nombre de couches (Rakic, 1988 ; Rakic et coll. 1991) et la même densité moyenne de contacts synaptiques par unité de volume dans le neuropile que les animaux contrôles du même âge. De même, le rapport des synapses symétriques aux synapses asymétriques, ainsi que les longueurs moyennes des jonctions synaptiques sont semblables chez les animaux opérés et chez les contrôles. Toutefois, le rapport des synapses situés sur les épines dendritiques à celles situées sur les branches des sous-couches IV AB et IVC, qui normalement s'inverse pendant l'adolescence tardive, ne s'inverse pas chez les animaux opérés. *La plupart des paramètres du développement synaptique évoluent normalement en l'absence des deux rétines aux stades précoces du développement embryonnaire, seules les sous-couches qui reçoivent les afférences thalamiques ne s'organisent pas comme dans les animaux contrôles.*

V. MODÈLES FORMELS DE MORPHOGÉNÈSE ET DES FONCTIONS COGNITIVES

1. *Un modèle formel de lecture de gradients morphogénétiques dans des embryons cellularisés impliquant une cascade de régulations allostériques de la transcription* (KERSZBERG, M., soumis).

Dans un travail récent (Kerszberg et Changeux, 1994), un modèle de morphogénèse du blastocyte embryonnaire non cellularisé de la drosophile a été proposé sur la base d'un réseau régulateur de facteurs de transcription homo- et hétérodimériques et d'éléments régulateurs d'ADN. Ce schéma a été, cette année, étendu aux *embryons cellularisés* et rendu plus concret en se fondant sur les propriétés connues des *récepteurs de l'acide rétinoïque*. L'acide rétinoïque (ou analogue) est supposé diffuser sur plusieurs diamètres cellulaires et se fixer sur deux types de récepteurs nucléaires. Ceux-ci modulent la transcription comme homodimères

vs hétérodimères, en se fixant sur des éléments d'ADN distincts dont l'un est présent dans le promoteur de l'un des gènes codant pour l'un des récepteurs. Le système obtenu assure : 1) la lecture d'un simple gradient d'acide rétinoïque et la subdivision de l'embryon en deux parties ; 2) la lecture d'un double gradient ; 3) la mise en place d'un régime dont l'évolution dépend du temps et qui peut donner lieu à oscillation.

2. *Réseaux de neurones formels rendant compte de déficits préfrontaux et d'acalculies* (DEHAENE, S., COHEN, L. et CHANGEUX, J.P., sous presse).

Comment reconnaît-on que $21+21 = 91$ est « évidemment » faux ? Quels sont les circuits cérébraux impliqués dans le raisonnement mathématique ? Quelle est la séquence d'activités neuronales qui code pour une suite complexe de calculs engagés par la multiplication de 13 par 20 ? Quelles conséquences des lésions localisées du cerveau ont-elles sur ces opérations ? La synthèse des données disponibles sur ces questions, ainsi que les résultats récents d'imagerie cérébrale chez les sujets normaux conduisent à la proposition de modèles à deux niveaux, qui restent encore très spéculatifs : celui « macroscopique » de l'interaction des aires corticales (frontales et pariéto-temporales en particulier) et celui « microscopique » du réseau de neurones.

PUBLICATIONS

1995 (fin)

Articles

— Identification of a DNA element determining synaptic expression of the mouse acetylcholine receptor δ -subunit gene. KOIKE, S., SCHAEFFER, L. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. 92, 10624-10628.

— Signal-induced selection among spontaneous oscillatory patterns in honeybee olfactory glomeruli. KERSZBERG, M. & MASSON, C. Biol. Cybernetics 72, 487-495.

1996

Articles

— The multiple phenotypes of allosteric receptor mutants. GALZI, J.L., EDELSTEIN, S.J. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 1853-1858.

— Identification of an extracellular motif involved in the binding of guanine nucleotides by a glutamate receptor. PAAS, Y., DEVILLERS-THIÉRY, A., CHANGEUX, J.P., MÉDEVIELLE, F. & TEICHBERG, V. EMBO J. 15, 1548-1558.

— Identification of an element crucial for the subsynaptic expression of the acetylcholine receptor epsilon-subunit gene. DUCLERT, A., SAVATIER, N., SCHAEFFER, L. & CHANGEUX, J.P. *J. Biol. Chem.* 271, 17433-17438.

— Direct involvement of a lamin-B-related (54kDa) protein in the association of intermediate filaments with the postsynaptic membrane of the *Torpedo marmorata* electrocyte. CARTAUD, A., JASMIN, B.J., CHANGEUX, J.P. & CARTAUD, J. *J. Cell Sci.* 108, 153-60.

— Synaptogenesis in the occipital cortex of macaque monkey devoid of retinal input from early embryonic stages. BOURGEOIS, J.P. & RAKIC, P. *Eur. J. Neurosci.* 8, 942-950.

— Identification of calcium binding sites which regulate potentiation of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. GALZI, J.L., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D., *EMBO, J.* (sous presse).

— Neuronal nicotinic receptor α -6 subunit mRNA is selectively concentrated in catecholaminergic nuclei of the rat brain. Le NOVÈRE, N., ZOLI, M. & CHANGEUX, J.P. *Eur. J. Neurosci.* (sous presse).

— Role of calcium ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus. LÉNA, C. & CHANGEUX, J.P. (en révision).

— An acetylcholine receptor α subunit promoter confers intrathymic expression in transgenic mice. Implication for tolerance to a transgenic self antigen and for autoreactivity in myasthenia. SALMON, A.M., BRUAND, C., CARDONA, A., CHANGEUX, J.P. & BERRIH-AKNIN, S. (soumis).

— Reading morphogen gradients in cellularised embryos: a formal model involving allosteric cascades of transcriptional regulation. KERSZBERG, M. (soumis).

— Striatin, a novel, calmodulin-binding protein belonging to the WD-repeat family, is mainly expressed in striatal dendritic spines. CASTETS, F., BARTOLI, M., BARNIER, J.V., BAILLAT, G., SALIN, P., MOQRICH, A., BOURGEOIS, J.P., DENIZOT, F., ROUGON, G., CALOTHY, G. & MONNERON, A. *J. Cell. Biol.* (sous presse).

— Heregulin-stimulated acetylcholine receptor gene expression in muscle: requirement for MAP kinase and evidence for a parallel inhibitory pathway independent of electrical activity. ALTIOK, N., ALTIOK, S. & CHANGEUX, J.P. (en révision).

— A kinetic mechanism for nicotinic acetylcholine receptors based on multiple allosteric transitions. EDELSTEIN, S., SCHAAD, O., HENRY, E., BERTRAND, D. & CHANGEUX, J.P. *Biological cybernetics* (sous presse).

— How neurons may compute: the case of insect sexual pheromone discrimination. LINSTER, C., KERSZBERG, M. & MASSON, C. *J. COMPUT. NEUROSCI.* (sous presse).

Revues

— Neurotransmitter receptors in the changing brain : allosteric transitions, gene expression and pathology at the molecular level. CHANGEUX, J.P. In : « The lifespan development of individuals : Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial Perspectives ». A synthesis. Magnusson Ed., pp. 107-138, Cambridge University Press.

— Ligand-gated ion channels as unconventional allosteric proteins. GALZI, J.L. and CHANGEUX, J.P. In : Challenges and Perspectives in Neuroscience, eds. D. Ottoson et coll. vol. 66, pp. 27-51.

— Neuronal models of cognitive functions associated with the prefrontal cortex. CHANGEUX, J.P. and DEHAENE, S. In : Neurobiology of Decision-Making. A.R. Damasio et al. (Eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996, pp 125-144.

— Neuronal network models of acalculia and prefrontal deficits. DEHAENE, S., COHEN, L. and CHANGEUX, J.P. In : Fundamentals of neural network modeling for neuropsychology. R.W. Parks & D.S. Levine, editors (sous presse).

— Synaptic development of the prefrontal cortex and the emergence of cognitive function. GOLDMAN-RAKIC, P.S., BOURGEOIS, J.P. & RAKIC, P. In : « Development of the Prefrontal Cortex. Evolution, Neurobiology and Behavior ». KRASNAGOR, N., LYON, R. & GOLDMAN-RAKIC, P.S. (Eds.). Baltimore, M.D. : Paul Brookes Publishing Company (sous presse).

— Synaptogenesis, heterochrony, and epigenesis in the mammalian neocortex. BOURGEOIS, J.P. Nobel Symposium. Acta Paediatrica (sous presse).

— Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain. VIDAL, C. & CHANGEUX, J.P. News in Physiological Sciences (sous presse).

— Coherent evolution of genome structure and DNA repair mechanisms : the control of mutation. KERSZBERG, M. Proc. Royal Soc. Biol. Sci. (sous presse).

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Conférence « Drogues et Communications neuronales », Institut Français de Madrid, Espagne, 22 juin 1995.

— Conférence de Clôture, « First International Conference on Functional mapping on the Human Brain », Cité des Sciences, Paris, 29 juin 1995.

— Conférence « The mind brain problem », 11th Lecture Course on Biophysics and Molecular Biology, Cividale del Frioli (Udine), Italie, 2-4 juillet 1995.

— Allocution d'Ouverture et Conclusions, 81^e Table-Ronde Roussel Uclaf « Receptor isotypes and their function », Hôtel Trianon, Versailles, 6-7 juillet 1995.

— Conférence « The functional architecture of nicotinic receptor : a prototype of ligand-gated ion channels », 4th IBRO World Congress of Neuroscience, Kyoto, Japon, 8-14 juillet 1995.

— Conférence « The functional architecture of the nicotinic acetylcholine receptor investigated by affinity labeling and site-directed mutagenesis », Symposium « Molecular Structure of ion channels », 23rd FEBS Meeting, Bâle, Suisse, 16-18 août 1995.

— Conférence « Functional organization of the acetylcholine receptor : an allosteric membrane protein involved in intercellular communications », Summer School on « Understanding Membrane Proteins », University of Southern Stockholm, Suède, 19-24 août 1995.

— Conférence d'Ouverture, Comité International de Bioéthique, Palais de l'U.N.E.S.C.O., Paris, 1er septembre 1995.

— Conférence « Functional organization of the nicotinic receptor : a membrane allosteric protein », Congrès International de l'Année Louis-Pasteur « Stéréospécificité et Reconnaissance moléculaire », Université Rockefeller, New-York, USA, 12-18 septembre 1995.

— Conférence « Molecular models of signal transmission », US-EC Neuroinformatics Workshop, National Science Foundation, Arlington, USA, 19-20 septembre 1995.

— Conférence « Éthique de la Recherche biomédicale », Colloque « L'exercice médical dans la société : Hier, Aujourd'hui, Demain », Paris-La Défense, 29-30 septembre 1995.

— Conférence « Drogues et Communications neuronales », « La Science en Fête », Secrétariat d'État à la Recherche, Paris, 8 octobre 1995.

— Conférence « The contribution of the Neurosciences to the development of Human Society », COST Interaction Conference, Convention Center Basel, Suisse, 9-10 octobre 1995.

— Conférence « Drug action and neurotransmitter receptors », Symposium « Transforming Neuroscience : Modern views of the brain », Neuroscience Institute, San Diego, USA, 13-16 octobre 1995.

— Conférence « Régulation d'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine au cours du développement dans le muscle et dans le cerveau », Société Européenne de Neurologie Pédiatrique, Mondorf-les-Bains, Luxembourg, 2 novembre 1995.

— Conférence d'Ouverture, Journée de Réflexions sur la Bioéthique, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 8 novembre 1995.

— Conférence « Biologie Moléculaire du récepteur nicotinique de l'acétylcholine : de l'organe électrique au cerveau », CEA-Saclay, 14 novembre 1995.

— Conférence « L'architecture fonctionnelle du récepteur nicotinique de l'acétylcholine : un prototype de récepteur-canal », Colloque franco-japonais sur les Neurosciences, CNRS, Paris, 20-21 novembre 1995.

— *Honorary Lecture*, « Molecular basis of neuroreception investigated with the nicotinic acetylcholine receptor », Symposium International en Hommage au Pr Schoffeniels, Liège, Belgique, 23-25 novembre 1995.

— *Berlin Lecture on Molecular Medicine*, « The nicotinic acetylcholine receptor : from electric organ to brain », Berlin, Allemagne, 30 novembre 1995.

— Conférence « The viewpoint of a neuroscientist on the foundations of ethics », Cycle de Conférences sur le thème « Technique, droit et éthique ». École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse, 20 décembre 1995.

— Séminaire au Baylor College of Medicine, Houston, USA, 5 janvier 1996.

— Conférence, « Regulation of acetylcholine receptor genes expression during brain and muscle development », Colloque Pasteur-Weizmann, Rehovot, Israël, 14-18 janvier 1996.

— Conférence, « The regulation of nicotinic acetylcholine receptor genes expression in developing muscle and brain », Académie Néerlandaise des Sciences, dans le cadre de l'Année Pasteur, Amsterdam, Pays-Bas, 29 janvier 1996.

— *Sterling Drug Lecture*, « The functional organization of the acetylcholine receptor : a membrane bound allosteric protein » et « The regulation of acetylcholine receptor genes expression in the course of synapse formation in muscle and brain », Boston University, USA, 7-9 février 1996.

— Conférence, « The nicotinic acetylcholine receptor : from electric organ to brain », Congrès de la Société des Neurosciences Allemande, Berlin, 26 février 1996.

— *Flynn Lecture*, « Regulation of nicotinic receptor genes expression investigated on the promoter level », Yale University, New Haven, USA, 1er Mars 1996.

— Conférence plénière, « Structure, regulation and gene expression of neuronal nicotinic receptors », Third International Symposium on Basic Mechanisms of the Epilepsies, San Diego, USA, 11-13 avril 1996.

— Conférence, « Nicotinic receptor and brain pathology », 5^e Congrès européen de Neuropathologie, Hôpital de La Salpêtrière, Paris, 24 avril 1996.

— *Centennial Lecture* of the Biological Society of Copenhagen, « The acetylcholine receptor : an allosteric membrane protein involved in intercellular communication », 23 mai 1996.

— Conférence, « Nicotinic receptors in the brain : function, regulation and dysfunction », 61st Cold Spring Harbor Symposium in Quantitative Biology, New-York, USA, 29 mai-5 juin 1996.

— Conférence, « Regulation of acetylcholine receptor gene expression during synapse formation in muscle and brain », Symposium en l'Honneur du Pr François Gros, Centre « Les Pensières », Annecy, 12 juin 1996.

— Conférence, « Regulation of acetylcholine receptor genes expression in muscle and brain », Conférence Jacques Monod « Bases moléculaires du développement du système nerveux chez les vertébrés », Centre Agelonde, La Londe-Les Maures, 14 Juin 1996.

— Deux conférences, « Création et Neurosciences », « Philosophie de l'exposition l'Ame au Corps : Réflexions sur la relation art-science », Académie de France, Villa Médicis, Rome, Italie, 30 juin-7 juillet 1996.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— Conférence, « Synaptogenesis, heterochrony, and epigenesis, in the mammalian neocortex », Nobel Symposium on « Genetic versus Environmental Determination of Human Behaviour and Health », Stockholm, Suède, 21-26 janvier 1996.

— Conférence, « Synaptogénèses dans le néocortex des primates », Réunion annuelle du groupe d'études en néonatalogie. Centre International de l'Enfance, Paris, 26 mars 1996.

Stuart J. EDELSTEIN :

— Conférence, « Dynamics of the Allosteric Cascade in Ligand-Gated Channels », 81^e Table-Ronde Roussel-Uclaf « Receptor isotypes and their function », Hôtel Trianon, Versailles, 6-7 juillet 1995.

Jean-Luc EISELÉ :

— Intervention, Congrès International de l'Année Louis Pasteur « Stéréospécificité et Reconnaissance moléculaire », Université Rockefeller, New-York, USA, 12-18 septembre 1995.

Michel KERSZBERG :

— Conférence, « Interactions among Isoforms of Nuclear Receptors, Allosteric Cascades and Transcription Control », 81^e Table-Ronde Roussel-Uclaf « Receptor isotypes and their function », Hôtel Trianon, Versailles, 6-7 juillet 1995.

— Conférence, « A theoretical model for reading morphogen gradients », Congress of the European Developmental Biology Organisation EDBC 95, Université des Sciences Sociales, Toulouse, 9-13 juillet 1995.

— Conférence, Workshop « Current Issues and Controversies in Biological Dynamics », Newton Institute, Cambridge, G.B., 27 novembre-1^{er} décembre 1995.

Marina PICCIOTTO :

— Conférence, Symposium « Nicotinic receptors and cognitive functions of the frontal cortex », Cagliari, Italie, 17-21 mai 1996.

Catherine VIDAL :

Conférence, « Le cerveau a-t-il un sexe ? », Colloque de la Société Internationale d'Écologie Humaine, Bordeaux, 25-26 novembre 1995.

— Conférence, « The role of nicotinic receptors in the prefrontal cortex », Symposium « Nicotinic receptors and cognitive functions of the frontal cortex », Cagliari, Italie, 17-21 mai 1996.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Max Delbrück Medal in molecular medicine et Berlin Lecture, Berlin, septembre 1995.

— Docteur Honoris Causa, Université de Liège, Belgique, mars 1996.

— Membre d'Honneur de l'Académie des Sciences Médicales de Bucarest, Roumanie, mars 1996.

— Docteur Honoris Causa, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse, mai 1996.

— Sterling drug Lecture (Boston University) et Flynn Lecture (Yale University).