

Communications cellulaires

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

A. COURS

Le cours de cette année intitulé « Évolution culturelle, épigénèse et renforcement » a été consacré au thème de la co-évolution gènes-culture sur trois exemples : la dénomination des couleurs, l'évolution de l'absorption du lactose, l'évolution de la coopération : de la sélection individuelle à la sélection de groupe.

I. Évolution de la dénomination des couleurs

Le langage sert d'abord de système de communication verbal au sein des populations humaines. Reprenant des métaphores célèbres du XIX^e siècle, il contribue à l'« appareil distributeur » (Spencer) au sein de « l'organisme social » (Saint-Simon, Auguste Comte) par la communication de signaux, de connaissances, de règles, entre les différents partenaires du groupe social. Système symbolique de signifiants variables et arbitraires, le langage véhicule des signifiés, articulés entr'eux par des règles syntaxiques de base, pour la plupart communes et propres à l'espèce humaine (De Saussure). On distingue donc *l'enveloppe génétique*, caractéristique de l'espèce humaine, et qui fait la différence entre l'homme et le chimpanzé ou le macaque, de la *variabilité épigénétique*, liée à un développement postnatal exceptionnellement prolongé chez l'Homme. L'analyse comparée des grandes familles linguistiques par Greenberg ou Ruhlen révèle une diversification par isolement géographique qui peut être organisée sous la forme d'un « arbre phylogénétique » des langues. Même si des diagrammes circulaires, comme les proposent Hagège et ses collaborateurs, mettent en relief fusions, morts et naissances de langues, la comparaison des données linguistiques et des données génétiques réalisées par Cavalli-Sforza et collaborateurs vont dans le sens d'une évolution « démique » des langues. Les hommes se déplacent en transportant leur culture plutôt qu'en diffusant leur langue de manière « épidémique » d'individu à individu. Il y a médiatisation rapide et épidémique des

savoirs, alors que l'apprentissage des langues est lent, peu réversible et fait partie des « bagages culturels » que les populations véhiculent avec elles.

Les termes utilisés pour la dénomination des couleurs varient de manière considérable d'une population humaine à l'autre, alors que les différentes couleurs paraissent perçues de manière immuable par l'ensemble de l'espèce humaine. Pour Verne Ray, chaque langage est sémantiquement arbitraire dans le codage de l'expérience en son ; la recherche d'universaux linguistiques est, selon lui, sans fondements ; il n'y a pas de division « naturelle » du spectre lumineux et chaque culture a subdivisé le continuum spectral de manière arbitraire, simplement pour prévenir la confusion. Brent Berlin et Paul Kay dans une monographie célèbre de 1969 « Basic colour terms : their universality and evolution » s'opposent à ce point de vue relativiste par la démonstration, confirmée depuis, qu'il existe des ressemblances notables pour les frontières spectrales désignées par les termes de couleur dans les diverses cultures. Berlin et Kay utilisent comme dispositif expérimental un répertoire de 329 échantillons de couleurs différentes et classés en fonction de la teinte (40) et de la valeur (8), soit 320 échantillons, avec en plus 9 teintes neutres : noir, gris blanc. Ils parcourent le monde afin d'étudier 20 types de populations parlant des langues différentes et demandent à chaque sujet consulté de donner les termes désignant la couleur de base dans son propre langage. Ils cartographient, de ce fait, le *point focal* et le *contour* des stimuli colorés qu'on leur présente. Les données obtenues mettent en évidence des agrégats de points focaux en groupes discrets, laissant 70 % de la surface « blanche ». Il n'y a pas de distribution au hasard comme le demanderait le relativisme linguistique mais, au contraire, un très haut degré de concordance entre les frontières spectrales des mots de couleur autour de longueurs d'ondes définies. Il n'y a, par exemple, jamais de chevauchement entre les termes désignant vert et rouge, bleu et jaune, quelquefois seulement entre orange et jaune. Berlin et Kay dénombrent exactement 11 catégories *universelles* de couleurs de base : blanc, noir, rouge, vert, jaune, bleu, brun, pourpre, rose, orange et gris (ici, en français !).

Sur les 2 048 combinaisons possibles de 11 catégories de couleurs, seules 22 se rencontrent dans les diverses civilisations. Elles peuvent être regroupées suivant une séquence évolutive hypothétique en 7 stades successifs. Stade 1 : *blanc* et *noir*, il n'y a que deux termes de couleur et ceux-ci sont présents dans tous les langages connus : c'est le niveau le plus élémentaire de complexité naturelle connu, celui du Jalé en Nouvelle-Guinée. Stade 2 : le *rouge* est introduit ; il n'y a que trois termes de couleur ; c'est le cas du Bantou au Nigéria. Au Stade 3, apparaît le vert *ou* le jaune ; il n'a que 4 termes ; l'exemple le plus connu est celui du Congolais. Au Stade 4, on trouve 5 termes avec le vert *et* le jaune. Aux Stades 5, 6 et 7 apparaissent successivement le bleu (6 termes), le brun (7 termes) et l'un des termes désignant le pourpre, l'orange ou le gris (8 termes). Finalement, les sociétés occidentales emploient tous les 11 noms de couleur. Il existe donc une remarquable régularité transculturelle des termes de couleur ; ceux-ci sont

facilement « traduisibles » et parfaitement adaptés aux échanges culturels et chaque nouveau terme entre de manière spécifique et régulière dans les divers langages étudiés. Ces régularités dans l'encodage linguistique de la couleur résulteraient de régularités dans le codage neural de la couleur. Il y aurait *médiation génétique de l'évolution culturelle* des termes de couleur.

Le codage neural de la couleur fait intervenir les voies visuelles de la rétine aux cortex visuels primaires et secondaires avec relai obligé au niveau du corps genouillé latéral. Un codage génétique très puissant intervient au niveau des cellules réceptrices bâtonnets et cônes. Les bâtonnets ne contiennent qu'un seul pigment : la rhodopsine tandis que les trois catégories de cônes bleus, verts et rouges, contiennent chacune un pigment différent codé par un gène distinct. Les maxima d'absorption de chacun de ces pigments sont respectivement 419 (bleu), 531 (vert) et 559 (rouge) nanomètres. Il s'agit dans tous les cas de récepteurs à 7 hélices transmembranaires homologues de la rhodopsine et dérivés d'un même gène ancestral par duplication génique. Des différences de quelques acides aminés critiques au niveau du site de liaison du rétinol suffisent pour rendre compte des différences spectrales. Il s'agit là des premières bases moléculaires simples de la sémantique des couleurs !

Les signaux envoyés par les diverses catégories de récepteurs ensuite sont analysés par le réseau rétinien et redistribués par les voies spécialisées dans le traitement de la couleur au niveau du corps genouillé, puis du cortex visuel. On trouve quatre grandes catégories de cellules dans le corps genouillé latéral répondant au bleu, au vert, au jaune et au rouge. C'est la deuxième base, celle-ci anatomo-physiologique, de la sémantique des couleurs. Enfin, au niveau du cortex visuel, il existe, chez le singe, une aire spécialisée V4 dans le traitement de la couleur. Zeki y a distingué des neurones qui répondent à la couleur « perçue », dont l'activité dépend du contexte coloré et des neurones qui répondent plus étroitement à des longueurs d'onde définies. Il y a « reconstruction » d'invariants perceptifs au niveau des neurones de la couleur. Leur activité, en effet, est celle que l'on attend si la « constance » de la perception des couleurs (Helmholtz) a bien lieu. Lorsque le spectre réfléchi par la surface colorée varie, par exemple le matin, à midi et le soir, la couleur perçue reste essentiellement la même. On constate, dans ces conditions, une adéquation entre les activités neuronales enregistrées et les couleurs perçues. L'évolution culturelle a donc systématiquement sélectionné les termes de couleur qui s'accordent avec les données neurophysiologiques.

L'enfant de 4 mois, avant tout apprentissage du langage, répond, par la fixation du regard, à des catégories de couleurs très proches de celles de l'adulte. Il existe donc des « catégories innées » des principales couleurs : bleu, vert, jaune, rouge. Des expériences faites sur des populations Dani de Nouvelle Guinée, qui ne connaissent que *deux* termes de couleur : clair (*mola*) et sombre (*mili*), confirment l'innéité et l'universalité de ces catégories. L'anthropologue et psychologue Eleanor Rosch (1973) a ainsi demandé à 68 écoliers volontaires Dani (garçons de 12-

15 ans) d'apprendre 8 nouveaux noms de couleur coïncidant avec trois types de stimuli de teintes. Groupe 1 : prototypes naturels : chaque nouveau mot est appris en montrant aux enfants des échantillons localisés *au niveau* des points focaux de Berlin et Kay. Groupe 2 : prototypes non naturels ou artificiels : les échantillons sont prélevés *en dehors* des points focaux. Groupe 3 : prototypes décalés : les échantillons focaux sont accompagnés d'échantillons réfléchissant des longueurs d'ondes plus longues.

Rosch utilise des mots neutres que les enfants connaissent déjà parce que se référant à des noms de *clans* spécifiant des liens de parenté dans le groupe social. Elle démontre que les courbes d'apprentissage de la désignation des couleurs est significativement plus rapide pour l'acquisition des noms de couleurs naturelles que pour les noms de couleurs artificielles. Mieux encore, il existe une préférence pour l'apprentissage des différentes couleurs de base selon un ordre qui prend largement la série évolutive de Berlin et Kay, rouge<vert<rose<bleu<pourpre <jaune<brun<orange.

En conclusion, l'ensemble de ces expériences plaide en faveur d'un codage inné de la sémantique des couleurs qu'accompagne une acquisition épigénétique des termes de couleur nécessaires pour la transmission culturelle de la langue et qui met en action une « pédagogie ». Au cours de l'évolution des cultures, il y a eu découverte sociale des catégories naturelles avec la mise à contribution de récompenses liées à l'efficacité de leur transmission par le langage.

II. Évolution de l'absorption du lactose

Il s'agit d'un exemple de co-évolution gène-culture présenté par W. Durham (1991) comme prototypique de la médiation culturelle d'une évolution génétique : une configuration d'instructions culturelles affecte la reproduction différentielle de génotypes particuliers. Pedro Cuatrecasas, alors qu'il effectuait des recherches sur la malnutrition de populations défavorisées dans les banlieues de Baltimore, découvrit que 73 % des adolescents d'origine noire qu'il étudiait ne digéraient pas le lait frais, alors qu'il n'y en avait que 16 % chez les adolescents d'origine blanche. La mauvaise digestion du lait, qui s'accompagne de diarrhées sévères, s'explique par une intolérance congénitale et familiale au lactose. Le sucre du lait est un disaccharide qui n'est pas directement absorbé par la paroi de l'intestin grêle. Il faut qu'il soit auparavant hydrolysé en glucose et galactose par une lactase (β -galactosidase). La lactase I présente dans les cellules de la muqueuse de la paroi intestinale (jejunum) manque chez les sujets adultes intolérants au lactose, ce qui entraîne une prolifération des colibacilles dans le côlon et des fermentations à ce niveau. En fait, la lactase I est toujours présente chez le nouveau-né dont l'alimentation est lactée ; des gènes régulateurs assurent sa régression, ou son maintien, chez l'adulte.

Le géographe, Frédéric Simmons (1978) a découvert que, sur 197 populations étudiées à travers le monde, certaines présentent une prévalence élevée de malab-

sorption du lactose (60-100 %), d'autres une prévalence faible (0 à 30 %), d'autres enfin une prévalence intermédiaire (38-60 %). Dans la première catégorie, on rencontre des chasseurs-cueilleurs esquimaux du Groenland, pygmées ou bushmen, des populations africaines subsahariennes, des populations d'Asie du Sud et de l'Est, de Nouvelle Guinée et des Fidji. Dans la seconde, se trouvent trois groupes d'éleveurs-pasteurs africains Tussi ou Hima, les européens du Nord et leurs descendants, certaines populations méditerranéennes. Enfin, la troisième regroupe les Hutus, les lapons de Finlande, les Grecs, Juifs d'Israël, Arabes Jordaniens et les Sépharades d'Afrique du Nord.

L'analyse de populations mixtes et l'étude de généalogies familiales permettent de rejeter l'hypothèse d'une maladie contagieuse ou liée à la malnutrition. Les données s'accordent sur l'hypothèse d'un caractère héritable, autosomal et dominant. Le polymorphisme génétique observé entre populations résulterait d'une médiation culturelle faisant intervenir mœurs et modes d'alimentation lactée chez ces différentes populations humaines. Plusieurs hypothèses ont été considérées :

1. Histoire culturelle

Les groupes ancestraux, comme les chasseurs-cueilleurs des forêts d'Afrique tropicale, n'élèvent traditionnellement pas de bétail producteur de lait, en particulier à cause de la mouche tsé-tsé qui le décime. Ils auraient conservé une prédisposition originelle de mauvaise absorption du lactose chez l'adulte, qui n'interfère pas avec leur mode d'alimentation. Par contre, d'autres groupes humains ont découvert l'usage du lait chez l'adulte pour survivre à la famine sous des climats plus secs. Ce sont par exemple les éleveurs-pasteurs africains. Seuls ont pu survivre, dans ces conditions, les individus absorbant le lactose chez l'adulte. Si l'on considère que le bœuf a été domestiqué entre 9000 et 7000 avant notre ère, 6 000 ans d'utilisation du lait par ces populations, soit 200 à 300 générations, suffisent pour rendre compte d'une évolution génétique (darwinienne) faisant passer la fréquence d'un allèle dominant, comme celui de l'utilisation du lactose de 10^{-5} à 0,5. Toutefois, la corrélation entre bonne absorption du lactose et alimentation du lactose n'est pas parfaite. Certaines populations malabsorbant le lactose, en fait, ont trouvé une « solution culturelle », il y a 6 à 4 000 ans, en consommant du lait fermenté (kéfir, yogourt, chal, koumiss...) dont le lactose est prédigéré par un lactobacille, une levure ou par une lactase intestinale rajoutée au lait ou, tout simplement, éliminé physiquement avec le petit lait lors de la préparation d'un fromage.

2. Hypothèse de l'absorption du calcium

Cette hypothèse est suscitée par l'observation que certaines populations malabsorbant le lactose boivent cependant du lait, comme les lapons et les finlandais. Le lactose, en plus de son action énergétique, exerce un effet régulateur positif sur l'absorption du Ca^{++} , effet important dans les populations ayant un déficit en

vitamine D. C'est le cas des populations nordiques à la peau pâle et peu exposées aux UV. Il existe effectivement un gradient Nord-Sud dans la prévalence génétique de la malabsorption du lactose qui se superpose aux autres distributions géographiques déjà mentionnées. Il est remarquable que les formes prises par la mythologie indo-européenne accompagnent cette distribution. On y retrouve en général un « premier bovin » offert en sacrifice primordial. Mais le sexe de l'animal sacrifié varie entre le Nord et le Sud. Pour les Anciens Nordiques, le bovin est de sexe féminin et produit du lait qui est consommé en grandes quantités par les géants et les dieux. Au contraire, en Iran et aux Indes, le bovin est un mâle qui ne produit pas de lait. Entre les deux, on trouve la chèvre Amalthée ou la Louve romaine, mais l'alimentation lactée est réservée à Jupiter ou à Romulus et Rémus *enfants*.

En conclusion, l'exemple de la malabsorption du lactose illustre la coévolution gène-culture et en montre les difficultés d'interprétations. Il existe une variation en fréquence des gènes pour l'absorption du lactose d'une population à l'autre, des corrélations existant avec l'histoire culturelle de l'élevage et de la consommation de laitages et, en particulier, de fromages, mais également avec la latitude et le manque d'irradiation UV. Y-a-t-il eu cause culturelle d'un changement génétique ou cause génétique d'un changement culturel ?

III. Évolution de la coopération

La vie sociale n'est ni propre à l'homme, ni propre aux insectes. Elle apparaît de manière répétée au cours de l'évolution des espèces. Ce polyphylétisme est toutefois particulièrement marqué chez les insectes : rien que chez les abeilles, la vie sociale apparaît de manière indépendante une dizaine de fois. Il peut y avoir « convergence évolutive » sur certains traits de la vie sociale, mais les mécanismes génétiques mis en jeu pourront différer d'un groupe à l'autre. Plusieurs mécanismes ont été postulés pour rendre compte du développement des comportements altruistes : la sélection individuelle (parentèle ou donnant-donnant) ou la sélection de groupe récemment réactualisée par Wilson et Sober.

1. Sélection de parentèle

L'idée de l'intervention de la parenté dans l'évolution des comportements altruistes est issue de l'analyse approfondie de la vie sociale des hyménoptères (fourmis, guêpes, abeilles) réalisée spécialement par E.O. Wilson. En particulier, le groupe très riche des abeilles (*Apoidea*) qui comprend de l'ordre de 20 000 espèces différentes montre plusieurs stades d'évolution de la vie sociale, depuis les espèces solitaires, les espèces formant des colonies de 2-3 individus à l'abeille domestique dont l'essaim peut compter plusieurs dizaines de milliers d'individus. Il y a progressivement différenciation d'*ouvrières stériles* spécialisées dans la collecte de pollen et de nectar floral, et de *reines ponduses* dont la taille s'accroît avec la réduction progressive du nombre de mâles. Les mêmes œufs donnent les

ouvrières stériles et les reines, mais l'« éducation » des larves diffère produisant deux phénotypes épigénétiques différents. Quand la concentration d'une phéromone secrétée par la reine en activité, l'acide trans 9 kéto 2 décénoïque, diminue, les ouvrières construisent des cellules spéciales où les larves sont élevées à la gelée royale et donnent des reines au lieu d'ouvrières. La vieille reine chassée de la ruche essaïmera. Plusieurs essaïmages successifs peuvent avoir lieu toujours avec la plus ancienne des reines.

Un des traits les plus remarquables de cette différenciation épigénétique entre ouvrières et reines est, en plus de leurs différences de fécondité, des remarquables différences de comportement et donc d'organisation neurale. Les ouvrières contribuent au travail collectif de la ruche : nettoyage des cellules, consommation de pollen, présentation de la nourriture aux larves, construction des cellules, peignage, exploration des sources de nourriture et leur collecte, danses variées ... Elles passent cependant la partie la plus importante de leur temps à « ne rien faire », soit en patrouille, soit au repos, constituant une « force de réserve » intervenant soit dans des processus de régulation globaux (voir plus loin), soit dans des situations de crise.

Une diversification génétique importante se superpose à cette variabilité épigénétique : les mâles, en effet, sont haploïdes parce qu'issus d'œufs non fécondés (« orphelins de père ») alors que les femelles (reines, ouvrières) sont normalement diploïdes. L'altruisme des ouvrières se trouve donc dirigé vers leur sœur diploïde, alors que les mâles haploïdes ne présentent pas de comportement social proprement dit. William Hamilton en 1964, alors qu'il était étudiant à l'Université de Londres, a proposé, sur la base de ces observations, une théorie de l'évolution génétique du comportement social. Sa théorie de la sélection de parentèle (kinship) propose que du fait de l'haplodiploïdie, une proximité génétique importante existe entre sœurs (à condition que la reine ne soit fécondée par un seul mâle, c'est-à-dire une seule fois), ce qui favorise la transmission et la sélection de gènes favorisant les conduites altruistes. En tout état de cause, la sélection de parentèle se produit au niveau de *l'individu* : elle rend compte de manière plausible de l'évolution de la vie sociale des hyménoptères sans que cela soit effectivement démontré.

2. Sélection « donnant-donnant »

Cette théorie du comportement coopératif a été développée par Robert Axelrod sur la base d'un tournoi international de programmes sur ordinateurs pour répondre à la question posée aux évolutionnistes : comment la coopération peut-elle *s'implanter* parmi les égoïstes en l'absence d'autorité centrale ? Celle-ci se complète des deux questions complémentaires : quelle stratégie peut *prosperer* dans un environnement hétérogène composé d'autres individus utilisant une grande diversité de stratégies plus ou moins complexes ? et dans quelles conditions une telle stratégie peut-elle, une fois établie dans un groupe, *résister* à l'*invasion* d'une stratégie moins coopérante ?

Le problème est souvent posé sous la forme du « dilemme du prisonnier ». Il concerne deux joueurs qui privilégient leur intérêt personnel en l'absence de toute obligation à coopérer. Chaque joueur a deux options : soit coopérer, soit faire cavalier seul. Chacun doit choisir *sans* connaître la décision de l'autre. Quoique fasse l'autre, il est plus payant de faire cavalier seul que de coopérer. Toutefois, là est le dilemme, si les deux joueurs font cavalier seul, ils peuvent s'en tirer moins bien que s'ils avaient coopéré. Dans tous les cas, la valeur de la récompense est essentielle.

Joueur de la colonne

		Coopérer		Faire cavalier seul	
		R = 3 R = 3		S = 0 T = 5	
<i>Joueur de la ligne</i>	Coopérer	R = 3 R = 3		S = 0 T = 5	
	Faire cavalier seul	T = S S = 0		P = 1 P = 1	

où R est la récompense pour coopération mutuelle, S le salaire de la dupe, T la tentation de l'égoïste, P la punition de l'égoïste. L'analyse des résultats du jeu est simple : il est payant de faire cavalier seul quoique fasse l'autre joueur. Cela vaut pour une seule partie, mais également pour un nombre fini de parties dont le déroulement est connu d'avance. A l'avant-dernier coup, chaque joueur saura qu'au dernier coup l'autre fera cavalier seul. Le jeu devient prévisible. Le mérite d'Axelrod est d'avoir montré que si le nombre de parties n'est pas défini, mathématiquement, la coopération émerge. Toutefois, la coopération n'apparaîtra que si les partenaires de jeu ont suffisamment de chance de se rencontrer à nouveau pour que l'issue de leur prochaine rencontre leur importe. La démonstration est également faite que la stratégie « donnant-donnant » (tit for tat), qui se fonde donc sur la réciprocité, pourra s'épanouir dans un monde où il existe beaucoup d'autres stratégies différentes. De plus, une fois établie, la coopération pourra se protéger contre l'invasion d'autres stratégies moins coopératives.

L'extension de la théorie donnant-donnant à l'évolution biologique soulève un certain nombre de problèmes supplémentaires. Pour que la stratégie se développe au niveau génétique, il est indispensable que les partenaires puissent se reconnaître, se rappellent de leurs rencontres précédentes et reçoivent une récompense/punition lorsqu'il y a coopération/défection. Concrètement, le regroupement peut se produire s'il y a, par exemple, lieu de rencontre fixe (comme dans le cas des récifs de coraux) ou territorialité qui facilite la rencontre entre voisins « connus ».

3. Sélection de groupe

Dans un texte célèbre de 1979 intitulé « Les pendentifs de Saint-Marc et le paradigme panglossien : une critique du programme adaptationniste », S.J. Gould et R. Lewontin s'attaquent à l'emploi du terme « adaptation », ne conservant comme principe explicatif de l'évolution biologique que la dérive génétique, ou les contraintes de forme, également d'origine génétique, dans le développement. E. Sober et D. Wilson, dans un texte également à succès de 1994 : « Réintroduction de la sélection de groupe dans les sciences du comportement humain » s'opposent à ce point de vue en réhabilitant l'adaptation au niveau du groupe social, et pas seulement de l'individu. Selon eux, des individus égoïstes peuvent l'emporter sur des individus altruistes au sein d'un même groupe, mais des *groupes* d'individus altruistes peuvent l'emporter sur des groupes d'individus égoïstes. Les groupes évolueraient comme des unités adaptatives.

La proposition de D. Wilson est que la sélection naturelle opère sur une hiérarchie d'unités emboîtées, la sélection de groupe englobant les sélections individuelle de parentèle ou donnant-donnant. Le groupe social — organisme social composé d'individus serait homologue de l'organisme biologique composé de cellules. Aussi peut-on concevoir qu'une mutation entraînant un comportement hyper altruiste au niveau de l'individu, par exemple en accroissant le rendement du travail de l'ouvrière dans la ruche ne soit pas sélectionnée au niveau du groupe. Une abeille « stakhanoviste » brise le rythme de travail et désorganise l'activité de la ruche. Une ruche dont les ouvrières travaillent de manière harmonieuse l'emportera sur une ruche dont l'activité est moins bien organisée. La colonie devient véhicule de la sélection. Une évolution génétique pourra se produire du fait de sélections *entre* colonies ou groupes.

Wilson et Sober ont mis en application le modèle sur deux exemples : 1) celui de groupes où l'allèle dominant d'un gène code pour un comportement altruiste exprimé seulement dans la descendance frère-sœur et 2) celui de groupes où se pratique l'altruisme réciproque donnant-donnant. Ils ont analysé en détail plusieurs cas particuliers du second modèle dans le cadre de la métaphore « tous dans le même bateau ». Dans un bateau à plusieurs rameurs, ce n'est pas nécessairement le meilleur rameur qui va faire avancer le bateau de manière efficace, même s'il donne plus, ce sera celui qui sait s'adapter à un rythme optimal de tous les rameurs. Ces modèles mathématiques simples n'ont été réalisés et mis en application que sur des cas particuliers. Une théorie générale manque.

A l'appui de la théorie de la sélection de groupe, plusieurs exemples de capacités cognitives spécialisés peuvent intervenir comme « adaptations » au niveau du groupe :

1) Régulation des comportements de l'abeille domestique au niveau de la ruche

Seeley (1997) a décrit plusieurs stratégies comportementales qui assurent un fonctionnement « adapté » au niveau de la ruche.

— Un premier exemple est le choix parmi plusieurs sources de nourritures. Entre le matin et le soir, les ouvrières vont se diriger vers la source la plus riche en sucre. Il y a recrutement d'ouvrières avec un taux accordé sur la richesse de la source. Cela se fait par le moyen d'une *danse* qui indique l'orientation et la distance de la source.

— Un autre exemple est l'adaptation du *seuil* de la danse avec la richesse de la source : plus la source s'appauvrit, plus le seuil diminue.

— Enfin, on observe une *adaptation de la vitesse* de transformation du nectar par les jeunes abeilles en fonction de la vitesse de collecte du nectar par les abeilles plus âgées. Le nombre d'ouvrières recrutées pour recevoir le nectar augmente avec le flux d'entrée de nectar dans la ruche. Le recrutement se fait par une danse tremblée (tarentelle) à l'intérieur de la ruche et dont la durée augmente avec la richesse de la source.

D'une manière générale, il existe dans la ruche un ensemble de traits de comportement qui maximise le succès de la collecte de nectar et son exploitation par la ruche. Les ruches dont les ouvrières possèdent ces capacités auront une valeur de survie supérieure aux ruches qui ne les ont pas.

2) La sélection de groupe au laboratoire : deux exemples :

a) Le *Tribolium castaneum* est un petit coléoptère que l'on élève aisément au laboratoire et dont on peut étudier l'évolution sur plusieurs générations. Wade (1997) suit la taille de 48 populations de 16 adultes au cours de 9 générations successives en effectuant une sélection pour les populations élevées ou pour les populations faibles et, enfin, sans effectuer de sélection. La sélection est très efficace et l'on peut obtenir des « populations grandes » ayant en moyenne 178 individus comme des « populations faibles » ayant en moyenne 20 individus. La différence se conserve 3 ans après que la sélection ait été arrêtée et a donc bien une base génétique. Il ne s'agit ni d'effets génétiques additifs, ni d'effets d'interactions génétiques. Deux mécanismes sont retenus :

— d'une part, le cannibalisme : les adultes dévorent les œufs ou les pupes, mais également les larves, et l'on peut démontrer des différences génétiques importantes pour ce comportement.

— d'autre part, la migration : la vitesse de migration s'accroît avec la densité des populations.

Dans l'un et l'autre cas, il y a sélection de groupe, entraînant des différences de fécondité apparente du groupe, sans modification de la fertilité des reproducteurs individuels.

b) La production d'œufs par les poules pondeuses a également fait l'objet de recherches à visée strictement économique. Dans un but de rentabilité, les poules pondeuses sont élevées à plusieurs dans une même cage, mais les poules deviennent agressives et, dans ces conditions, se livrent au cannibalisme. La

sélection de « cages » contenant plusieurs poules qui présentent entr'elles moins d'agressivité inter-individuelle et une mortalité plus faible s'accompagne d'un accroissement de production d'œufs par an de 160 %. La sélection de groupe n'a pas que des implications théoriques !

3) Prise de décision dans les groupes de buffles africains

Prins (1996) a étudié sur place le comportement de troupeaux de buffles, en particulier lors de leur déplacement dans la recherche d'aires alimentaires au sein de leur territoire d'origine (5 à 100 km²) dont ils possèdent une « carte mentale ». Le troupeau évalue, avant de se déplacer, la qualité alimentaire de la parcelle vers laquelle il va se diriger. Cette évaluation fait appel à la mémoire des pâturages antérieurs déjà explorés et de la « gratification » reçue lors de visites précédentes. Une prise de décision collective de l'ensemble du troupeau a lieu *avant* que le déplacement se produise. Elle s'effectue en fin d'après-midi. Entre 17 h et 17 h 30, le troupeau se repose, tout le monde est sur le flanc. Quelques vaches, toutefois, se lèvent pendant environ une minute, bougent sur place, puis se couchent à nouveau. Sur un troupeau de 950 bêtes, environ 5-15 animaux sont debout en même temps. Vers 18 heures, tout le troupeau se lève et, en quelques minutes, l'ensemble du troupeau se déplace *dans la même direction*. Ce déplacement collectif n'engage pas de chef, mais un *vote*. Prins a pu montrer que les animaux qui se lèvent (uniquement les femelles) adoptent une position bien définie dont l'orientation moyenne indique la direction à suivre pour le prochain pâturage. Il y a capacité de partage d'information en vue d'une décision collective conduisant à une meilleure survie du groupe.

4) Prises de décisions collectives et décisions individuelles

Les travaux dont il est fait mention mettent en relief des régulations globales au niveau de groupes qui requièrent une *coordination* et, pas nécessairement, un sacrifice individuel. Michaelson, Watson et Black (1989) ont comparé la réussite de la résolution de problèmes d'étudiants travaillant seuls ou en groupe. Le résultat est sans ambiguïté : les décisions de groupe l'emportent sur les performances individuelles (même chez des individus les plus performants). Le même résultat a été obtenu par Timmel et Wilson (1997) pour un jeu de recherche de mots.

5) Normativité sociale réglant les prises de décision collectives

Deux exemples de recherche anthropologique illustrent la signification évolutive de la normativité sociale, en particulier morale, dans le cadre de la sélection de groupe. Wilson et Sober ont analysé dans ces termes les conduites sociales des Hutterites, secte religieuse fondamentaliste apparue au XVI^e siècle en Europe et qui émigra en Amérique au XIX^e siècle. Chez les Hutteristes, il y a communauté des biens, pas de propriété privée, total détachement de soi. Tant népotisme, que réciprocité, sont bannis comme immoraux. Le « don de soi » en faveur de la

communauté est gratuit et n'est pas réservé aux proches. Pour Wilson et Sober, il s'agit d'une conduite sociale qui possède un avantage sélectif considérable et qui véhicule la sélection du groupe. Christopher Boehm (1997) a fait une analyse semblable du « syndrome égalitaire » des sociétés de chasseurs-cueilleurs. Les chefs ont peu d'autorité. L'autonomie des adultes est jugée de manière positive et il y a partage du pouvoir avec inversion de la pyramide de dominance que l'on rencontre chez les primates. Il y a volonté commune d'aplanir les différences de phénotype (origine génétique ou non) afin, selon Boehm, d'atténuer les effets de sélection individuelle au sein du groupe et d'augmenter tout ce qui contribue à des effets de groupe. Il y aura, de ce fait, intensification des différences *entre* groupes. Le renforcement des règles morales de partage rendra le groupe social qui les possède plus « compétitif » vis-à-vis de ceux qui ne les possèdent pas.

SÉMINAIRES

INSTITUT CURIE

**SÉMINAIRE des Chaires de Communications Cellulaires (Pr. J.P. Changeux)
et de Médecine Expérimentale (Pr. P. Corvol)**

Récepteurs Allostériques et Pathologie

26 février

J.P. CHANGEUX : Introduction.

S. EDELSTEIN : Application du modèle allostérique aux récepteurs canaux.

P.J. CORRINGER : Éléments critiques modulant la désensibilisation des récepteurs nicotiques neuronaux.

O. STEINLEIN : Épilepsie du lobe frontal liée à une mutation de la sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique central.

A. OLINCY : Contribution éventuelle de la sous-unité $\alpha 7$ du récepteur nicotinique central à la schizophrénie.

A. VINCENT : Mutation allostérique du récepteur nicotinique et myasthénie congénitale.

H. BETZ : Mutation allostérique du récepteur de la glycine et hyperexplexia.

B. ROSSIER : Canal épithélial au sodium : importance dans le contrôle de la pression artérielle.

V. VIVAT : Relations structure/fonction des récepteurs nucléaires : la transition allostérique du domaine de liaison du ligand de RXR, induite par l'acide rétinique, peut être mimée par une mutation ponctuelle dans la poche de liaison du ligand de RXR.

27 février

T.W. SCHWARTZ : Rôle respectif de l'occupation et de l'affinité dans la sélection des conformations des récepteurs couplés aux protéines G.

M. BOUVIER : Agonisme inverse et dimérisation comme indicateurs de la régulation allostérique des récepteurs couplés aux protéines G.

S. COTECCHIA : Récepteurs constitutivement actifs comme moyen d'étude des mécanismes de l'activation du GPCR.

J. BOCKAERT : Récepteur PACAP : structure et contrôle de l'apoptose.

G. VASSART : Mutations somatiques et germinales du récepteur de la thyrotropine en pathologie thyroïdienne.

J. FEUNTEUN : Oncogenèse ciblée sur la thyroïde chez les souris transgéniques.

E. MILGROM : Récepteurs des gonadotrophines et du GnRH en pathologie de la reproduction.

E. SCHIPANI : Récepteurs de la PTH/PHT-rP en pathologie de la croissance osseuse.

J. KAPLAN : Opsines et troubles de la vision.

P. CORVOL : Conclusions.

UNIVERSITÉ DE SAO PAULO, Brésil

27 mai

— Conférence Inaugurale de la Chaire Lévi-Strauss : « Éthique et Neurosciences ».

28 mai

— Conférence : Acetylcholine receptor : structure and function, role in nicotine addiction.

— Conférence : Acetylcholine receptor : regulation of gene expression.

29 mai

— Conférence au Lycée Pasteur.

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

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

1. Prédiction améliorée de la structure secondaire d'une sous-unité du récepteur nicotinique : incorporation de l'accessibilité au solvant et de données expérimentales nouvelles dans une structure à deux dimensions (N. Le Novère, P.J. Corringer & J.P. Changeux, 1998).

La structure tridimensionnelle du récepteur de l'acétylcholine n'a pas été encore résolue au niveau des acides aminés individuels (Unwin, 1996). En l'absence de

données cristallographiques, de larges pans de la structure secondaire pensent être prédits par le calcul.

Une prédiction améliorée de la structure secondaire d'une sous-unité type du récepteur nicotinique a été calculée à l'aide d'algorithmes de troisième génération. Les quatre programmes sélectionnés PHD, PREDATEUR, DSC et NNSSP reposent sur des approches prédictives différentes ; ils ont été appliqués à chacun des alignements de séquence connus des sous-unités du récepteur nicotinique et du récepteur 5HT₃, ainsi qu'à un alignement plus vaste des séquences des sous-unités homologues des récepteurs glycine et GABA. Un consensus prédictif a été calculé à l'aide d'une méthode « winner takes all ». En intégrant les probabilités obtenues avec PHD, DSC et NNSSP, cette prédiction a été filtrée afin d'éliminer les singletons et d'établir avec plus de précision les limites structurales (seulement 4 % des résidus se sont trouvés modifiés de cette manière). Le consensus final sur la structure secondaire inclut neuf hélices α (24,2 % des résidus, longueur moyenne 13,9 résidus) et 17 feuillets β (22,5 % des résidus, longueur moyenne 6,6 résidus). En ce qui concerne le domaine extracellulaire, le calcul prédit que celui-ci se compose principalement de feuillets β , avec seulement deux hélices α dans la partie amino-terminale. Les segments transmembranaires sont prédits être un mélange de topologies α et β (avec une prédominance des hélices α), sans que l'on trouve une quelconque protéine homologue dans les banques de données de structures tridimensionnelles connues. En ce qui concerne le domaine cytoplasmique, seulement deux hélices amphipathiques sont prédites aux deux extrémités de celui-ci, sans qu'aucune structure périodique soit prévue pour la partie restante de longueur variable. Une analyse de conservation de séquence par position effectuée sur 152 membres de la superfamille montre que les segments dont le calcul prédit une structure périodique correspondent aux régions les mieux conservées.

L'accessibilité aux solvants de chaque résidu a été aussi prédite sur la base des alignements multiples avec le programme PHDacc. Chaque segment avec plus de 3 résidus exposés a été supposé extérieur au corps de la protéine. Ces données, ainsi que la position d'un pont disulfure et celle de la région immunogénique principale (MIR) (qui a été localisée par diffraction des électrons) (Unwin), forment une enveloppe de contraintes structurales qui sert de modèle de base à un repliement partiel d'une sous-unité α typique.

Les sites de liaison du neurotransmetteur sont localisés à l'interface entre sous-unités et, de ce fait, chaque sous-unité de la superfamille possède deux surfaces de liaison distinctes orientées chacune vers des sous-unités différentes (Galzi & Changeux, 1994 ; Karlin & Akabas, 1996). Une représentation à deux dimensions de la structure secondaire est proposée qui s'accorde avec les données expérimentales sur les résidus identifiés au niveau de chacune de ces deux surfaces. Dans cette représentation, les segments de longueur variable sont placés en dehors du corps de la protéine. Cette représentation n'est pas celle d'une structure tertiaire

complète et ne conduit, en particulier, à aucune prédiction sur l'interaction entre feuilletts β . Cependant, elle offre un cadre de base pour les recherches de mutagenèse à venir et de reconnaissance entre éléments de structure secondaire.

2. *Fonction de liaison (Y) et fonction d'état (R) dans l'extension du modèle de Monod-Wyman-Changeux aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine : proposition d'une nouvelle méthode expérimentale de mise à l'épreuve du modèle* [Collaboration avec O. Schaad, Faculté des Sciences de Genève] (S. Edelstein, O., Schaad & J.P. Changeux, 1997a).

Une des propositions centrales du modèle originel de Monod, Wyman & Changeux (1965) est que l'occupation des sites de liaison à l'équilibre (Y) ne se superpose pas à la population d'états conformationnels (R) en fonction de la concentration de ligand. Cette propriété tient à l'hypothèse d'un équilibre conformationnel préexistant $R \rightleftharpoons T$. Deux situations principales peuvent se présenter : $R > Y$ le système est **hyper-réactif**, ou $R < Y$ le système est **hypo-réactif**. L'enzyme bactérien aspartate transcarbamylase se range parmi les systèmes hyper-réactifs : la fonction R (évaluée par des changements de coefficient de sédimentation) précède, sur l'échelle des concentrations, la fonction de liaison Y (Changeux & Rubin, 1966). L'extension de la théorie aux récepteurs-canaux suggère que le récepteur neuronal $\alpha 7$ et les mutants de faible affinité du récepteur de la glycine relèvent du mode hypo-réactif tandis que des mutants de haute affinité de l'oligomère $\alpha 7$ comme du récepteur musculaire, apparaissent hyper-réactifs (Edelstein & Changeux, J.P., 1996).

Dans la presque totalité des travaux sur la physiologie des récepteurs canaux, la fonction d'état est évaluée par l'enregistrement de canaux ioniques. Toutefois, *la fonction de liaison* est « inférée » à partir des données électrophysiologiques suivant un schéma théorique, mais n'est jamais mesurée directement comme une observable indépendante (Neher & Sakmann, 1976a,b ; Sakmann et coll. 1980 ; Jackson et coll. 1990). Des modèles stochastiques qui incorporent, à la fois les événements de liaison discrets et les ouvertures uniques de canaux ioniques pour des molécules individuelles de récepteur ont été développés (Edelstein et coll. 1997a). Ces prédictions théoriques peuvent désormais être mises à l'épreuve depuis que des méthodes sont disponibles pour mesurer des occupations individuelles de sites par un ligand spécifique.

Ces méthodes (Edelstein et coll. 1997a) se fondent sur la possibilité de mesurer la liaison de molécules uniques de ligand par une technique de microscopie de fluorescence en lumière laser utilisant des ligands fluorescents adéquats (Eigen & Rigler, 1994 ; Rauer et coll. 1996). Les équipements sont désormais disponibles dans plusieurs laboratoires (Prof. Rigler au Karolinska Institute, Stockholm ; Professeur Vogel à l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne, avec lesquels des collaborations sont projetées) et permettront la mesure *simultanée* de la liaison de molécules uniques de ligand et de l'ouverture de canaux ioniques uniques.

Afin d'explorer en détail les possibilités de la technique, des simulations ont été effectuées à partir des équations du modèle pour définir les conditions de l'exploration comparée de la liaison sur le site récepteur et de l'ouverture du canal (Edelstein et coll. 1997a). On peut montrer des différences remarquables entre événements de liaison élémentaires et ouvertures discrètes des canaux ioniques. Les événements de liaison sont plus complexes que les événements ioniques du fait des multiples interconversions possibles entre états conformationnels distincts ayant le même degré de liaison. La simulation apporte des informations utiles et nouvelles sur les effets de la liaison du ligand, sur les transitions conformationnelles et sur le degré de non-équivalence fonctionnelle entre sites de liaison. *Les moyens expérimentaux sont disponibles pour une mise à l'épreuve du modèle allostérique au niveau de molécules uniques de récepteur et de sites de liaison individuels.*

3. *Un test du modèle allostérique sur un mutant myasthénique du récepteur nicotinique musculaire* [Collaboration avec O. Schaad, Faculté des Sciences de Genève] (S. Edelstein, O. Schaad & J.P. Changeux, 1997b).

Un nombre important de mutations du récepteur nicotinique musculaire, découvertes principalement par le groupe de Andrew Engel aux USA et par celui d'Angela Vincent, en Grande-Bretagne, entraînent des myasthénies congénitales chez l'homme (Vincent, 1997 ; Léna et Changeux, 1997). Ces mutations se rencontrent dans le domaine M2 du canal ionique et dans le domaine hydrophile NH₂-terminal du site actif. Elles se manifestent par des pertes de fonction (par exemple, diminution de l'amplitude de la réponse ionique), mais également par des « gains » apparents de fonction (accroissement d'affinité apparente à l'acétylcholine, altération de la désensibilisation) (réf. Léna et Changeux, 1997). Sur bien des points, plusieurs de ces mutations s'accompagnent de phénotypes déjà observés dans notre laboratoire avec le récepteur neuronal $\alpha 7$ (Révah et coll. 1991 ; Bertrand et coll. 1992).

Nous avons entrepris de mettre à l'épreuve les prédictions du modèle allostérique en essayant d'ajuster quantitativement les propriétés du mutant myasthénique $\epsilon T264P$ décrit par Ohno et coll. (1995). Cette mutation du domaine M2 de la sous-unité ϵ entraîne un phénotype complexe qui se manifeste par un accroissement apparent d'affinité pour l'acétylcholine, une ouverture prolongée du canal ionique en présence d'acétylcholine, ainsi qu'une augmentation des ouvertures spontanées du canal ionique en l'absence d'acétylcholine. Le modèle allostérique d'une part, et le modèle séquentiel d'autre part (Del Castillo et Katz, 1957a, b ; Colquhoun et Sakmann, 1985) ne donnent pas le même ajustement des données de Ohno et coll. (1995). *Seul le modèle allostérique prévoit l'existence d'ouvertures spontanées* (Jackson et coll. 1990) ; d'autre part il rend compte des *trois pics de temps moyens d'ouverture* qui sont assignés, respectivement, aux espèces non, mono- et bi-ligandées sur la base d'un simple changement de valeur de la constante d'isomérisation L , de l'ordre de 10^9 (type sauvage) à environ 100 pour $\epsilon T264P$ (Edelstein et coll. 1997b).

4. *Effets paradoxaux d'inhibiteurs compétitifs sur les mutants du récepteur nicotinique neuronal $\alpha 7$* [Collaboration avec D. et S. Bertrand, Centre Médical Universitaire, Genève] (S. Bertrand, A. Devillers-Thiéry, E. Palma, B. Brisson, S. Edelstein, P.J. Corringer, J.P. Changeux & D. Bertrand, 1997)

Nous savons (Révah et coll. 1991 ; Bertrand et coll. 1992) que la mutation en thréonine d'un résidu leucine très conservé du segment transmembranaire M2 ($\alpha 7L247T$) entraîne des modifications multiples des propriétés du récepteur. Nous avons examiné l'effet de plusieurs antagonistes compétitifs sur ce mutant. L'inhibiteur compétitif du récepteur neuronal, la dihydro- β -erythroïdine évoque un courant comparable à celui de l'acétylcholine avec l'ouverture de canaux dont la conductance élémentaire (80pS) est supérieure à celle du récepteur sauvage (45pS) (Bertrand et coll. 1992). Toutefois, d'autres inhibiteurs comme la méthylylcacotinine (MLA) et l' α -bungarotoxine (α Bgt) bloquent la réponse du mutant $\alpha 7L247T$ à l'acétylcholine. Lorsqu'ils sont appliqués, *en l'absence d'acétylcholine*, MLA et α Bgt réduisent le courant de repos de manière significative, indiquant qu'au moins 10 % des canaux se trouvent spontanément ouverts chez le mutant. Ces données s'interprètent sur la base du modèle allostérique en faisant l'hypothèse que, *en plus de changements des propriétés de l'état désensibilisé D*, le mutant L247T possède une constante d'isomérisation L plus faible que le type sauvage. Cette faible valeur de L entraîne un accroissement de la fréquence des transitions spontanées vers l'état A. Dans ces conditions, le MLA et l' α Bgt, stabiliseraient préférentiellement l'état fermé B ou de repos (Bertrand et coll. 1997).

5. *L'ivermectine : un effecteur allostérique positif du récepteur nicotinique neuronal $\alpha 7$* [Collaboration avec D. Bertrand, Centre Médical Universitaire, Genève] (R.M. Krause, S. Bertrand, P.J. Corringer, J.L. Galzi, J.P. Changeux & D. Bertrand, 1998)

L'ivermectine est un anti-helminthique puissant (Liu & Weller, 1996) qui agit comme effecteur allostérique des récepteurs du GABA chez les vertébrés (Robertson, 1989, rev. Mc Donald & Olsen, 1994) et des récepteurs du glutamate chez le nématode (Cully et coll. 1994). L'hypothèse a été considérée que l'ivermectine puisse également agir sur les récepteurs nicotiniques. Ses effets ont donc été analysés en détail sur les récepteurs neuronaux $\alpha 7$ humains et aviaires (Krause et coll. 1998). L'application de l'ivermectine à des concentrations de l'ordre du μ M augmente fortement la réponse évoquée du récepteur $\alpha 7$ reconstitué dans l'oocyte de Xénope. Cette potentiation ne résulte ni de courants chlore non spécifiques, ni d'une perturbation des lipides membranaires. L'accroissement concomitant d'affinité apparente et de coopérativité suggère que l'ivermectine agit comme effecteur allostérique positif. Cette interprétation est en accord avec l'observation que la potentiation s'accompagne d'un effet agoniste partiel et que l'ivermectine affecte différenciellement les divers mutants du canal comme L247T

et V251T. Ces données suggèrent que l'ivermectine augmente la réponse aux agonistes du récepteur neuronal $\alpha 7$ au niveau d'un site allostérique d'un type nouveau qui reste à identifier.

II. RÉGULATION D'EXPRESSION DES GÈNES DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE DANS LE MUSCLE ET DANS LE CERVEAU

1. *Identification d'un élément d'ADN déterminant l'expression synaptique du gène des sous-unités musculaires δ et ϵ chez la souris* (S. Koike, L. Schaeffer & J.P. Changeux, 1995 ; A. Duclert, N. Savatier, L. Schaeffer & J.P. Changeux, 1996)

La méthode que nous avons proposée pour analyser la compartimentation sous-neurale (Changeux et coll. 1985, 1990) se fonde sur l'analyse des promoteurs des gènes codant pour les sous-unités du récepteur musculaire et dont le premier a été initialement identifié dans notre laboratoire (Klarsfeld et coll. 1987). Elle engage, en particulier, sur le plan expérimental : 1) l'identification d'éléments régulateurs spécifiques des expressions sous-neurales et extrajonctionnelles ; 2) les facteurs de transcription interagissant avec ces éléments et 3) les mécanismes de signalisation *inter* et *intracellulaire* qui règlent l'activité de ces facteurs de transcription.

Afin d'identifier l'élément régulateur d'ADN impliqué dans l'expression sous-neurale, nous avons utilisé une méthode d'injection intramusculaire d'ADN inspirée de celle de Wolff & coll. (1990), et rendue quantitative par Duclert et coll. (1993). Diverses constructions d'ADN contenant des fragments du promoteur δ (Tang et coll. 1994) et ϵ (Numberger et coll. 1991) fusionnés au gène rapporteur nls *lacZ* (nls est un signal de localisation nucléaire et *lac Z* est le gène de structure de la β -galactosidase d'*E. coli*), ont été injectées dans le tissu musculaire. L'analyse quantitative des données obtenues avec des promoteurs délétés systématiquement, en 3' et en 5' pour la sous-unité δ , ainsi que la mutagénèse systématique du promoteur de la sous-unité ϵ , a conduit à l'identification d'un élément **TTCCGG**, appelé **boîte N** (Koike et coll. 1995 ; Duclert et coll. 1996). La boîte N dirige l'expression sous-neurale des gènes codant pour les sous-unités δ et ϵ ; elle est également présente dans le promoteur du gène de l'*utrophine* (Dennis et coll. 1986).

2. *Implication de facteurs de transcription de type GABP dans l'expression synaptique du récepteur de l'acétylcholine musculaire* (L. Schaeffer, N. Duclert, M. Huchet-Dymanus & J.P. Changeux, 1998)

Le facteur de transcription qui se lie de manière privilégiée à la boîte N a été identifié cette année (Schaeffer et coll. 1998). D'abord, il a été montré que la boîte N intervient dans l'activation transcriptionnelle d'un promoteur artificiel

dans les cultures de myotubes et que le facteur de transcription responsable est GABP. GABP se compose de deux facteurs distincts : d'une part, une sous-unité α qui appartient à la famille des facteurs de transcription de type Ets (MacLeod et coll. 1992), d'autre part, une sous-unité β qui présente des homologies avec IKB et Notch (LaMarco et coll. 1991). La spécificité de liaison de GABP aux différents mutants de la boîte N testés *in vitro* est strictement parallèle à la spécificité de séquence exigée pour le ciblage de la β -galactosidase à la plaque motrice *in vivo*. L'hybridation *in situ* révèle que les ARNm des deux sous-unités de GABP sont présents dans le diaphragme de souris, avec une expression préférentielle de la sous-unité α au niveau des plaques motrices. D'autre part, le facteur neural ARIA-héréguline qui accroît l'expression des sous-unités du récepteur à la plaque motrice (Altiok et coll. 1995, 1996 ; Sandrock et coll. 1997) augmente également le niveau de la protéine α -GABP et contrôle la phosphorylation des deux sous-unités GABP dans les myotubes de poulet en culture. *L'hétérodimère GABP est donc un candidat très sérieux comme régulateur transcriptionnel de l'expression sous neurale des gènes codant pour les sous-unités δ et ϵ .*

3. *Identification de facteurs non-myogéniques impliqués dans la réponse transcriptionnelle de dénervation des gènes du récepteur musculaire* (J.L. Bessereau, V. Laudenbach, C. Le Poupon & J.P. Changeux, 1998)

Si l'intervention de facteurs myogéniques dans la régulation de la transcription de la sous-unité α_1 par la dénervation et par l'activité électrique est claire, une implication éventuelle de facteurs *non-myogéniques* dans la réponse de dénervation restait possible. Elle a été démontrée par l'analyse par délétion des séquences promotrices situées *en amont* de la boîte E (Bessereau et coll. 1998). Deux éléments régulateurs *in cis* du promoteur de la sous-unité α qui coopèrent avec les boîtes E dans la réponse de dénervation ont été identifiés. Une première région fixe les facteurs de transcription à doigts de zinc Sp1 et Sp3. La seconde région fixe au moins trois facteurs distincts parmi lesquels a été reconnu USF, un facteur de transcription de la famille b-ZIP — HLH (Bessereau et coll. 1998). Il est proposé, à la suite de ces observations, qu'une *combinaison spécifique entre facteurs myogéniques et non myogéniques contribue à la spécificité de la régulation activité-dépendante* vis-à-vis de la régulation *activité-indépendante* du promoteur de la sous-unité α_1 .

4. *Analyse du promoteur de la sous-unité neuronale α_4 du récepteur nicotinique : méthylation et expression dirigée d'un transgène* (H. Watanabe, M. Zoli & J.P. Changeux, 1998)

L'isoforme la plus abondante du récepteur nicotinique cérébral se compose des sous-unités α_4 et β_2 et possède une haute affinité pour la nicotine (Role & Berg, 1996). Dans le but d'analyser les mécanismes de la régulation transcriptionnelle du gène de la sous-unité α_4 chez la souris, son gène chromosomique a été cloné

et caractérisé. Le point d'initiation de la transcription a été cartographié par extension d'amorce et par protection à la RNase et localisé à environ 250 paires de base en amont du point d'initiation de la transcription. La région flanquante 5' de ce gène ne possède pas de boîte caractéristique TATA, mais des séquences riches en GC ont été trouvées autour du site du point d'initiation de la transcription. L'analyse de la méthylation de cette région a révélé que les ADN génomiques de foie et de muscle sont partiellement méthylés, tandis que l'ADN génomique du cerveau l'est très faiblement. Afin d'identifier les éléments régulateurs qui agissent en *cis* et qui règlent l'expression spécifique du gène de la sous-unité $\alpha 4$, plusieurs lignées de souris transgéniques ont été construites. Celles-ci ont incorporé une série de fragments du gène $\alpha 4$ fusionné au gène bactérien *lacZ* comme gène rapporteur. Un fragment d'ADN de 11,5 kb contenant 9 kb de la région en amont du site d'initiation de la transcription ainsi que le premier intron confère une distribution d'expression génique qui coïncide largement avec celle du gène endogène aux premiers stades de l'embryogenèse. Ce résultat suggère que les éléments nécessaires pour la mise en route de l'expression de la sous-unité $\alpha 4$ au cours du développement sont localisés dans cette région. Un fragment d'ADN contenant une séquence en amont de 1,8 kb, ainsi que le premier intron, entraîne l'expression du transgène *lacZ* dans un groupe plus restreint de cellules exprimant la sous-unité $\alpha 4$, tandis que les séquences de 1,8 kb seules n'ont entraîné aucune expression significative. Ces résultats montrent que les séquences flanquantes en amont ainsi que le premier intron sont importants pour l'expression spécifique au niveau cellulaire du gène codant pour la sous-unité $\alpha 4$.

III. PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET COMPORTEMENT DES SOURIS MUTANTES DÉPOURVUES DE LA SOUS-UNITÉ NEURONALE $\beta 2$

1. *Intervention de la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique neuronal dans le renforcement par la nicotine* [Collaboration avec le laboratoire Glaxo, Genève et l'Institut Karolinska, Stockholm] (M. Picciotto, M. Zoli, R. Rimondini, C. Léna, L. Marubio, E. Merlo Pich, K. Fuxe & J.P. Changeux, 1998)

Le système dopaminergique mésostrié intervient dans de nombreux comportements comme l'activité motrice et le renforcement par plusieurs drogues à dépendance comme l'éthanol, la cocaïne, les amphétamines et, bien entendu, la nicotine. Nous avons étudié en collaboration avec les groupes de K. Fuxe (Institut Karolinska à Stockholm) et d'E. Merlo Pich (Glaxo à Genève) la contribution du récepteur nicotinique neuronal de haute affinité sur l'effet de la nicotine au niveau du système dopaminergique mésolimbique chez les souris dépourvues de la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique central (Picciotto et coll. 1998). La nicotine stimule la libération de dopamine dans le striatum ventral, chez la souris sauvage, mais n'a aucun effet à ce niveau sur la souris mutante $\beta 2^-$. En utilisant des

enregistrements électrophysiologiques par la méthode du patch-clamp, il a pu être démontré que les neurones dopaminergiques mésencéphaliques des souris mutantes $\beta 2^-$ ne répondent plus à la nicotine. Par contre, ces mêmes neurones répondent, chez les souris sauvages, à des concentrations de l'ordre de 0,5 μM qui correspondent aux concentrations présentes dans le cerveau des fumeurs. D'autre part, une méthode d'enregistrement de l'auto-administration de nicotine par injection intraveineuse a été mise au point chez la souris. Chez le mutant homozygote l'auto-administration est considérablement réduite. Ces données sont en accord avec l'idée que la *sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique, qui détermine la liaison de haute affinité de la nicotine, est impliquée dans les propriétés de renforcement de la nicotine* (Picciotto et coll. 1998).

2. *Utilisation de la souris mutante $\beta 2$ pour la distinction de quatre classes de récepteurs nicotiniques neuronaux* (M. Zoli, C. Léna, M. Picciotto, J.P. Changeux, 1998)

La distribution anatomique des ARN messagers codant pour les diverses sous-unités des récepteurs nicotiniques neuronaux, ainsi que celle de la plupart de leurs sous-unités protéiques, est connue (Role & Berg, 1996). Toutefois, la composition précise en sous-unités des multiples oligomères fonctionnels présents dans les diverses régions du cerveau reste en suspens. Les souris mutantes $\beta 2^-$ (Picciotto et coll. 1995, 1998) ont été utilisées pour des études de liaison d'agents pharmacologiques par autoradiographie et d'enregistrements patch-clamp sur des coupes fines de cerveau. Quatre types distincts d'oligomères de récepteurs ont été identifiés par cette méthode ; elles s'accordent avec une classification existante (Alkondon et Albuquerque, 1993). Leur composition en sous-unités varie d'une région à l'autre du cerveau. Les récepteurs de *Type 1* lient l' α -bungarotoxine, ne sont pas modifiés chez les souris mutantes $\beta 2^-$ et contiennent la sous-unité $\alpha 7$. Les récepteurs de *Type 2* sont absents chez les souris mutantes $\beta 2^-$ et contiennent donc la sous-unité $\beta 2$. Ils lient les agonistes nicotiniques avec une haute affinité (à l'exclusion de l' α -bungarotoxine) et répondent dans l'ordre nicotine > cytosine ; ils se composent des sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ et sont présents dans la plupart des régions du cerveau, parfois localement, avec d'autres types de sous-unités α . Les récepteurs de *Type 3* lient l'épipibatidine avec une haute affinité dans des expériences de liaison à l'équilibre et la cytosine est aussi efficace que la nicotine dans des expériences électrophysiologiques ; ils persistent de manière inchangée dans les souris $\beta 2^-$, ce qui suggère une composition en sous-unités $\alpha 3/\beta 4$. Les récepteurs de *Type 4* lient la cytosine et l'épipibatidine avec une haute affinité dans les expériences de liaison à l'équilibre et persistent chez les souris $\beta 2^-$. La cytosine a une efficacité égale à celle de la nicotine dans les expériences électrophysiologiques. Les récepteurs de *Type 4* montrent une désensibilisation plus rapide que les récepteurs de *Type 3* à forte concentration de nicotine et pourraient avoir une composition en sous-unités $\alpha 4\beta 4$. La dissection de nouvelles sous-classes de récepteur nicotinique cérébral est attendue (Zoli et coll. 1998).

3. *Caractérisation pharmacologique des récepteurs nicotiques engagés dans la stimulation de la libération de GABA par la nicotine dans les synaptosomes de souris* [Collaboration avec le laboratoire de Behavioral Genetics, University of Colorado, Boulder, Colorado, USA] (Y. Lu, S. Grady, M. Marks, M. Picciotto, J.P. Changeux & A. Collins, 1998)

Plusieurs études récentes d'électrophysiologie ont démontré que les agonistes nicotiques stimulent la libération d'acide γ -aminobutyrique (GABA) sur des tranches de tissus de cerveaux de rats. Les études effectuées cette année sur ce thème portent sur la caractérisation neuro-chimique de la stimulation par la nicotine de la libération de GABA à partir de synaptosomes de cerveau de souris (Lu et coll. 1998). La nicotine augmente de manière concentration-dépendante la libération du GABA de synaptosomes chargés en GABA [H^3]. Cette libération est rapide, calcium dépendante, et partiellement bloquée (environ 50 %) par la tétrodontoxine 100 nM. D'autre part, elle est totalement inhibée par la mecamlamine et la dihydro- β -érythroidine. L' α -bungarotoxine n'a pas d'effet. Les effets comparés de 12 agonistes nicotiques sur la libération de GABA [H^3] ont été étudiés. Les valeurs des EC_{50} et des E_{max} présentent une corrélation significative ($r = 0,95$, $p < 0,001$ pour EC_{50} ; $r = 0,93$, $p < 0,01$ pour E_{max}) avec les valeurs obtenues pour les mêmes agonistes quand l'efflux de Rubidium 86 est mesuré (Marks et coll. 1996). Une corrélation significative ($r = 0,84$, $p < 0,01$) est également trouvée quand les valeurs des EC_{50} pour la libération de GABA simulé par les agonistes et les IC_{50} pour l'inhibition par les mêmes agonistes de la liaison de L-nicotine [H^3] tritiée sont comparés. Des différences dans la libération de GABA ont été trouvées dans 12 régions du cerveau et la réponse maximum de libération mise en corrélation, d'une manière significative, avec la liaison de nicotine [H^3]. Les comparaisons pharmacologiques et régionales suggèrent que le récepteur nicotinique qui stimule la libération de GABA est celui qui lie la nicotine [H^3] avec une haute affinité et contient les sous-unités $\alpha 4\beta 2$. La démonstration sans équivoque que *le récepteur qui module la libération de GABA par la nicotine contient la sous-unité $\beta 2$* a été obtenue dans une étude comparée de souris de type sauvage, hétérozygotes et l'homozygotes $\beta 2^-$. La libération de GABA et la liaison de nicotine tritiée décroissent avec le nombre de copies du gène mutant $\beta 2^-$.

4. *Signes de dégénérescence et de déficit de la mémoire spatiale avec l'âge chez la souris mutante $\beta 2^-$* [Collaboration avec le laboratoire des sciences biomédicales de l'Université de Modène, Italie] (M. Zoli, M. Picciotto, R. Ferrar, D. Cochi & J.P. Changeux, 1998)

Cette année, nous avons examiné l'évolution de l'acquisition de la mémoire spatiale, et de divers paramètres structuraux, neurochimiques et endocrine chez les souris mutantes $\beta 2^-$ en fonction de l'âge (Zoli et coll. 1998). Les souris adultes mutantes et les animaux contrôles réussissent également le test d'appren-

tissage de la piscine de Morris avec plateforme cachée. Mais les souris mutantes de 24 mois montrent des déficits significatifs dans l'apprentissage spatial. Celles-ci présentent également une hypotrophie corticale (amincissement du cortex), une perte de neurones de cellules pyramidales dans l'hippocampe, une gliose et une élévation de la corticostérone du sérum. Ces données montrent que la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique de haute affinité contribue, à la fois à la maintenance des performances cognitives, et à la survie des neurones corticaux. *Ces résultats suggèrent que la perte de récepteurs de haute affinité pour la nicotine peut contribuer au déficit cognitif et à la dégénérescence neuronale observés au cours du vieillissement physiologique et, éventuellement, de la maladie d'Alzheimer.*

5. *Accroissement de la liaison d'hémicholinium et diminution des arborisations dendritiques chez des souris surexprimant l'acétylcholinestérase* [Collaboration avec le laboratoire de Chimie Biologique, Université Hébraïque de Jérusalem, Israël] (R. Beeri, N.L. Novère, R. Mervis, T. Huberman, E. Graver, J.P. Changeux & H. Soreq, 1997)

Des souris qui surexpriment l'acétylcholinestérase ont été obtenues dans le laboratoire d'Hermona Soreq à l'Université Hébraïque de Jérusalem et ont été étudiées, dans ce laboratoire, par autoradiographie et anatomie quantitative. Chez ces souris la mémoire de travail étudiée par le test de la piscine de Morris présente un déficit caractéristique. De plus, chez les souris transgéniques de 5 semaines, les arborisations dendritiques basilaires des neurones pyramidaux de la couche 5 du cortex fronto-pariétal se développent comme chez les contrôles de même âge : toutefois, les branchements cessent totalement après cet âge, tandis que chez les adultes contrôles ils se poursuivent jusqu'à au moins 7 mois. D'autre part, le nombre d'épines dendritiques est significativement plus faible sur les branches dendritiques de souris de 7 mois que chez les souris transgéniques de 5 semaines comparées au souris contrôle. La liaison d'hémicholinium [H^3], un agent pharmacologique qui bloque la capture de choline de haute affinité, caractéristique des terminaisons cholinergiques fonctionnelles est accru d'environ un facteur 2 dans le cerveau des souris transgéniques (Beeri et coll. 1997). Par contre, aucune différence n'est observée avec les ARN messagers et la liaison de ligands spécifiques aux différents sous-types de récepteurs nicotiques et muscariniques. Ces résultats suggèrent que les trois grands paramètres associés à la maladie d'Alzheimer : déficits cognitifs, arrêts du branchement des dendrites et de la formation d'épines, ainsi que l'accroissement du niveau de transporteur de choline de haute affinité, sont altérés chez les souris qui surexpriment l'acétylcholinestérase.

IV. TRAVAUX DE BIOLOGIE THÉORIQUE

1. Mécanismes de signalisation positionnelle par transport de morphogène : une étude théorique [Collaboration avec le Département d'Anatomie de l'University College, Londres, UK] (M. Kerszberg & L. Wolpert, 1998)

Des gradients d'activités cellulaires se retrouvent de manière ubiquitaire au cours du développement embryonnaire. Il est généralement admis que la distribution spatiale inhomogène d'un morphogène serait suffisante pour mettre en place de tels gradients (Wolpert, 1969, Crick, 1970). Mais dans ces conditions, comment le morphogène se propage-t-il ? Des modèles de diffusion moléculaire ont été proposés pour rendre compte d'un tel mécanisme. En premier lieu, il est montré que, de manière surprenante, la simple liaison d'un morphogène diffusible à ses récepteurs membranaires suffit pour prévenir la mise en place d'un système de signalisation positionnelle basé sur la concentration. A la place, on trouve une distribution saturée et plate de morphogène lié à son récepteur. Un nouveau modèle est proposé (Kerszberg & Wolpert, 1998) qui se fonde sur une diffusion dirigée, aidée par un récepteur, qui assure la mise en place d'une distribution spatiale de morphogène. Le modèle est illustré par l'exemple des membres de la famille TGF β . On montre que deux hypothèses simples concernant la cinétique de liaison de TGF β sur leurs récepteurs suffit pour établir un mécanisme de transfert remarquable où un morphogène, comme l'activine, peut être propagé le long des membranes cellulaires et transféré entre cellules qui se trouvent en contact. Le modèle prédit que la propagation du morphogène dépend fortement de la proximité des appositions cellulaires entre cellules, mais ne nécessite pas de synthèse protéique, d'accumulation ou de dégradation lente et que le morphogène se trouve localisé principalement sur, ou à proximité, des membranes cellulaires.

2. Un modèle moléculaire simple de la neurulation (M. Kerszberg & J.P. Changeux, 1998)

L'étape suivante a été de modéliser les premières étapes de la morphogenèse du système nerveux en termes moléculaires et d'examiner ses solutions sur ordinateur (Kerszberg & Changeux, 1998). Ce modèle, entièrement nouveau, décrit la différenciation de la plaque neurale sous contrôle de signaux en provenance de l'ectoderme et du mésoderme dorsal, l'invagination puis la fermeture du tube neural, et la détermination du sort, proneural puis neuronal, de certaines cellules du tube neural. Deux commutations génétiques entre deux états stables sont introduites : l'une associée avec la formation de la plaque neurale, l'autre avec la spécification neuronale. Ces commutateurs sont formés par les produits de complexes de gènes, dont l'expression se poursuit après leur induction, suite à des interactions autocatalytiques relayées par d'autres membres de ces complexes génétiques.

Un morphogène dorso-ventral enclenche la commutation « plaque neurale » en activant une batterie de gènes à homéoboîte et à boîte *paired*, tels que *Pax-3*, *Hox-b9*, *Nkx-2* et *Msx*. Les homéogènes *Nkx-2* et *Msx*, de concert avec un second morphogène, *Sonic hedgehog*, inducteur de la plaque basale (floor plate), enclenchent alors la seconde commutation et font démarrer la transcription des gènes proneuraux (*achete-scute*) sur des fragments de territoire neuro-ectodermal. A leur tour, les gènes proneuraux contrôlent un système d'inhibition latérale (*Notch-Delta*) qui contribue à une meilleure définition des domaines spatiaux d'expression d'*achete-scute* lui-même puis à sa restriction à des neuroblastes isolés.

L'expression ininterrompue du ligand *Delta* est considérée comme la marque des cellules neuronales. Les propriétés d'adhésion et de mobilité sont elles aussi contrôlées par les commutateurs génétiques. Les cellules dont les deux commutateurs sont au repos (non enclenchés) restent dans une couche épithéliale uniforme. Quand le commutateur « plaque neurale » est enclenché, les cellules tendent à augmenter la surface de leur face basale, tout en contractant leur face apicale. Ces mouvements donnent d'abord lieu à l'épaississement de la plaque neurale, puis à son recourbement et à son invagination, qui se termine par l'apparition d'un *tube neural fermé* ou *neurulation primaire*. Si l'on suppose une fréquence accrue des mitoses dans la plaque neurale, il n'y aura pas d'invagination en tube, mais *entrée en masse* de neuroblastes ou *neurulation secondaire*. Si l'on considère maintenant que le contrôle du mouvement cellulaire est l'apanage des gènes proneuraux plutôt que celui des gènes de la plaque neurale, on observe la différenciation de neuroblastes isolés qui se détachent ou délaminent individuellement (comme dans la formation de la chaîne neurale des Invertébrés). *Le modèle reproduit donc les trois formes majeures de neurogenèse, et prédit que la transition des Vertébrés aux Invertébrés est le résultat de changements dans les circuits de régulation génétique en aval des gènes-commutateurs, changements qui affectent principalement les propriétés d'adhésion et de mouvement des cellules.*

Les bases moléculaires d'une interprétation unifiée de la neurogenèse sont ainsi élaborées dans un cadre théorique simple conduisant à une nouvelle organisation des données expérimentales existantes. Ces réflexions suggèrent nombre d'expériences nouvelles.

3. *Un réseau neuronal hiérarchique pour le test de la Tour de Londres* [Collaboration avec le CEA, Saclay] (S. Dehaene & J.P. Changeux, 1997)

Le test de la Tour de Londres a été développé par Shallice (1982) à partir du test classique de la Tour de Hanoi. Le dispositif consiste en un ensemble de trois boules de couleurs susceptibles de glisser dans des tiges verticales de longueurs inégales. La plus longue peut accommoder trois boules, la moyenne deux, et la troisième une seule. L'expérience débute à partir d'une distribution définie des trois boules sur l'ensemble des tiges verticales et le sujet doit, à partir d'un certain nombre de déplacements, atteindre une distribution définie que l'on peut

appeler *but*. Les sujets développent donc une stratégie constituée d'un nombre minimum de déplacements pour atteindre le but. Les patients ayant des *lésions préfrontales* ont des difficultés pour atteindre le but d'une manière cohérente sachant que ces buts peuvent différer dans leurs difficultés à partir d'une distribution initiale (Goel & Grafman, 1995 ; Owen, Downes, Sahakian, Polkey & Robbins, 1990 ; Shallice, 1982).

La résolution du problème posé par le test de la Tour de Londres fait intervenir la planification mentale, par essai et erreur, par le truchement d'une série de déplacements qui, progressivement et de manière successive, amène les billes à leur distribution finale. Un modèle formel de réseau de neurones a été récemment développé qui passe le test (Dehaene et Changeux, 1997). Les éléments critiques des modèles précédemment développés dans le cas de la réponse différée (Dehaene & Changeux, 1989) et du test de tri de cartes de Wisconsin (Dehaene & Changeux, 1991) ont été utilisés. D'abord, le modèle contient des générateurs de diversité qui peuvent engendrer spontanément plusieurs solutions possibles du problème, de haut en bas, de manière projective et à plusieurs niveaux hiérarchiques. Enfin, un système d'auto-évaluation évalue si chaque déplacement possible rapproche le problème de la solution ou, au contraire, l'en éloigne. Enfin le programme est amendé, ou accepté, par un mécanisme de sélection faisant intervenir un système de récompense interne.

L'architecture du modèle se décompose en deux ensembles principaux : un système de planification descendant et un système d'évaluation ascendant. *Dans le système de planification descendant*, le plan courant se développe de manière interne à chacun des trois niveaux hiérarchiques : des plans, des opérations et des déplacements. L'activation d'une unité de plans entraîne une série d'activations au niveau des opérations inférieures avec une marge de variabilité. Chaque activation d'une opération entraîne, à son tour, l'activation séquentielle de deux unités au niveau inférieur des déplacements, l'un pour pointer sur une boule et l'autre pour pointer sur sa nouvelle localisation. Donc, le système de planification descendant engendre une séquence hiérarchique variable et enchassée de mouvements internes.

Cette séquence, toutefois, n'est pas due entièrement au hasard, elle est limitée par des contraintes entraînées par des *systèmes ascendants d'évaluation*. Sur la base d'un état initial donné et d'un état but défini, le système calcule quelle bille peut être déplacée, quel sous-but (billes mal placées) reste à résoudre et quels sous-buts peuvent être atteints directement. Quand une bille est placée directement à sa position finale, le système d'opération correspondant est activé et exécuté immédiatement, sans faire appel à l'activation d'une unité de plans. C'est seulement si de tels mouvements ne sont pas accessibles que les unités de plan sont requises pour activer le « générateur de diversité » et produire une nouvelle tentative de mouvement.

Comme dans le cadre du modèle du tri de cartes de Wisconsin (Dehaene & Changeux, 1991), un élément clé du réseau est le *système de récompense interne*

et d'auto-évaluation. Dans le test de la Tour de Londres, aucun système de rétroaction externe n'est reçu au sujet du caractère correct, ou incorrect, des mouvements possibles. Dans notre modèle, les unités de récompense sont activées exclusivement par une boucle d'auto-évaluation interne. L'activation totale des unités de buts restantes est utilisée pour calculer une estimation interne de la distance au but : quand cette activation totale décroît, cela signifie que les derniers mouvements rapprochent le problème de la solution. Donc, dans notre réseau, la dérivée temporelle de l'activité restante des unités-butts est utilisée pour activer positivement ou négativement les unités de récompense. Ces dernières, à leur tour, activent des unités de plans engagées qui, soit valident le mouvement antérieur, soit le stockent dans la mémoire de travail ou le rejettent et retournent à un état antérieur mémorisé.

La simulation du modèle engendre des solutions remarquablement adaptées aux sujets humains normaux. En particulier, la simulation montre des gradients de difficulté à résoudre les problèmes semblables à ceux effectivement observés avec des sujets humains (Ward & Allport, 1997 ; Morris et coll. sous presse). Quand les unités de plan ou de récompense sont détériorées, la résolution de problèmes complexes devient sélectivement altérée, comme cela est observé avec *les sujets ayant des lésions préfrontales* (Goel & Grafman, 1995 ; Owen et coll. 1990 ; Shallice, 1982). Les réseaux lésés produisent des trajectoires au hasard qui se déplacent sans but dans l'espace des problèmes. Leur déficit de planification peut être attribué à une incapacité à guider la sélection des opérations motrices par une évaluation interne de leur pertinence pour atteindre le but, un trait qui s'applique avec à propos aux sujets humains frontaux (Goldman-Rakic et coll. 1992 ; Sirigu et coll. 1996).

Le modèle entraîne plusieurs prédictions nouvelles susceptibles d'être mises à l'épreuve comme le *rôle des systèmes de récompenses internes pour guider et sélectionner les processus de raisonnement.* Des projections catécholaminergiques diffuses peuvent jouer un rôle décisif dans la solution du problème. La démonstration de leur rôle a été simulée, dans le modèle, en enlevant les unités de récompense. L'altération de l'action de la dopamine sur son récepteur, ou sur les systèmes de régulation en relation avec lui, comme le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (Picciotto et coll. 1995) a également été simulée en altérant les paramètres déterminant l'impact des unités de récompense sur les unités de plan. Dans les deux cas, un déficit de planification sévère, semblable à celui provoqué par les lésions de l'unité de plan, est observé, en accord avec les déficits des sujets Parkinsoniens observés avec le test de la Tour de Londres (Morris et coll. 1988 ; Owen et coll. 1992, 1995).

Ce travail de modélisation démontre que la compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu dans une tâche cognitive passe par la mise en place d'une architecture neurale minimale suffisante pour la réussite de la tâche.

PUBLICATIONS

1997 (fin)

Articles

— Single binding versus single channel recordings : a new approach to study ionotropic receptors. EDELSTEIN, S., SCHAAD, O. & CHANGEUX, J.P. *Biochemistry* 36, 13755-13760.

— Myasthenic nicotinic receptor mutant interpreted in terms of the allosteric model. EDELSTEIN, S., SCHAAD, O. & CHANGEUX, J.P. *C.R. Acad. Sci. Paris* 320, 953-961.

— Paradoxical allosteric effects of competitive inhibitors on neuronal $\alpha 7$ nicotinic receptor mutants. BERTRAND, S., DEVILLERS-THIERY, PALMA, E., BUISSON, B., EDELSTEIN, S., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. *NeuroReport* 8, 3591-3596.

— Enhanced hemicholinium binding and attenuated dendrite branching in cognitively impaired AChE-transgenic mice. BEERI, R., LE NOVÈRE, N., MERVIS, R., HUBERMAN, T., GRAUER, E., CHANGEUX, J.P. & SOREQ, H. *J. Neurochem.* 69, 2441-2451.

— A hierarchical neuronal network for planning behavior. DEHAENE, S. & CHANGEUX, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 13293-13298.

Revues

— La mémoire. CHANGEUX, J.P. Institut de France. Séance Publique Annuelle des Cinq Académies du 21 octobre 1997. Volume n° 12, pp. 11-20.

— Variation and selection in neural function. Neural Lamarckism ? CHANGEUX, J.P. *Trends Neurosci.* 20, 291-292.

— Pathological mutations of nicotinic receptors and nicotine-based therapies for brain disorders. LENA, C. & CHANGEUX, J.P. *Cur. Op. Neurosci.* 7, 674-682.

— A spatial learning deficit in aged mice lacking high-affinity nicotinic receptors. ZOLI, M., PICCIOTTO, M.R., FERRARI, R. & CHANGEUX, J.P. *Society for Neuroscience, Volume 23, Abstract 266.3.*

— Contribution of nicotinic acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ -subunit to the behavioural effects of nicotine. PICCIOTTO, M.R., ZOLI, M., ZACHARIOU, V. & CHANGEUX, J.P. *Biochem. Soc. Transactions* 25, 824-829.

— Synaptogenesis, heterochrony, and epigenesis in the mammalian neocortex. BOURGEOIS, J.P. *Acta Paediatr.* 422, 27-33.

1998

Articles

— Improved secondary structure prediction of a nicotinic receptor subunit. Incorporation of solvent accessibility and experimental data into a 2D represen-

tation. LE NOVÈRE, N., CORRINGER, P.J. & CHANGEUX, J.P. *Biophysical J.* (sous presse).

— Critical elements determining diversity in agonist binding and desensitization of neuronal nicotinic acetylcholine receptor. CORRINGER, P.J., BERTRAND, S., BOHLER, S., EDELSTEIN, S., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. *J. Neurosci.* *18*, 648-657.

— Ivermectin: a positive allosteric effector of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors. KRAUSE, R.M., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., GALZI, J.L., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. *Mol. Pharmacol.* *53*, 283-294.

— Identification of four classes of brain nicotinic receptors using $\beta 2$ -mutant mice. ZOLI, M., LÉNA, C., PICCIOTTO, M. & CHANGEUX, J.P. *J. Neurosci.* *18*, 4461-4472.

— Pharmacological characterization of nicotinic receptor-stimulated GABA release from mouse brain synaptosomes. LU, Y., GRADY, S., MARKS, M.J., PICCIOTTO, M., CHANGEUX, J.P. & COLLINS, A.C. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* (sous presse).

— Acetylcholine receptors containing $\beta 2$ -subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. PICCIOTTO, M., ZOLI, M., RIMONDINI, R., LÉNA, C., MARUBIO, L., MERLO-PICH, E., FUXE, K. & CHANGEUX, J.P. *Nature* *391*, 173-177.

— An age-dependent deficit in spatial learning accompanied by neuronal degeneration in mice lacking high affinity nicotinic receptors. ZOLI, M., PICCIOTTO, M., FERRARI, R., COCCHI, D. & CHANGEUX, J.P. (soumis).

— 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 gravis*. SALMON, A.M., BRUAND, C., CARDONA, A., CHANGEUX, J.P. & BERRIH-AKNIN, S. *J. Clinical Inves.* *101*, 2340-2350.

— Implication of an Ets and Notch related transcription factor in synaptic expression of the nicotinic acetylcholine receptor. SCHAEFFER, L., DUCLERT, N., HUCHET, M. & CHANGEUX, J.P. *EMBO J.* *17*, 3078-3090.

— Nonmyogenic factors bind nicotinic acetylcholine receptor promoter elements required for response to denervation. BESSEREAU, J.L., LAUDENBACH, V., LE POUPON, C. & CHANGEUX, J.P. *J. Biol. Chem.* *273*, 12786-12793.

— Promoter analysis of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ gene: methylation and expression of the transgene. WATANABE, H., ZOLI, M. & CHANGEUX, J.P. *Eur. J. Neurosci.* *10*, 2244-2253.

— Mechanisms for positional signalling by morphogen transport: a theoretical study. KERSZBERG, M. & WOLPERT, L. *J. Theor. Biol.* *191*, 103-114.

— A simple molecular model of neurulation. KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. *BioEssay.* *20*, 758-770.

Reviews

— Drug use and abuse. CHANGEUX, J.P. *J. Am. Acad. Arts Sci. Daedalus*, vol. 127, pp. 145-165.

— Allosteric transitions of the acetylcholine receptor. EDELSTEIN, S. & CHANGEUX, J.P. In : « Linkage Thermodynamics of Macromolecular Interactions », dedicated to J. Wyman. *Advances in Protein Chemistry*. Enrico Di Cera ed., volume 51, pp. 121-184.

— Brain nicotinic receptors : structure and regulation role in learning and reinforcement. CHANGEUX, J.P., BERTRAND, D., CORRINGER, P.J., DEHAENE, S., EDELSTEIN, S., LÉNA, C., LE NOVÈRE, N., MARUBIO, L., PICCIOTTO, M. & ZOLI, M. *A Nobel Symposium 1997 : « Towards an Understanding of Integrative Brain Function »*. Volume 26/2-3, pp. 198-216. *Brain Res. Rev.* Elsevier Science B.V. ed.

— Hierarchical neuronal modeling of cognitive functions : from synaptic transmission to the Tower of London. CHANGEUX, J.P. & DEHAENE, S. *C.R. Acad. Sci. Paris* 321, 241-247.

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

— The role of $\beta 2$ subunit containing nicotinic acetylcholine receptors in the brain explored with a mutant mouse. LÉNA, C. & CHANGEUX, J.P. *Proceedings New York Academy of Science* (sous presse).

— Allosteric nicotinic receptors, human pathologies — récepteurs nicotiniques allostériques et pathologies humaines. LÉNA, C. & CHANGEUX, J.P. *J. Physiol.* 92, 63-74.

— Nicotinic receptor : a prototype of allosteric ligand-gated ion channel and its possible implications in epilepsy. BERTRAND, D. & CHANGEUX, J.P. In : *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, Second Edition (*Advances in Neurology*), A. Delgado-Escueta, Wilkie Wilson, R. Olsen, R. Porter eds. Lippincott-Raven Publishers (sous presse).

— The 43K protein or 43K-rapsyn protein. NGHIÊM, H.O. In : « Guide book to the Cytoskeletal and Motor Proteins », T. Kreis and Vale editors. Oxford University Press (sous presse).

— The macro- and microarchitectures of the ligand-binding domain of glutamate receptors. PAAS, Y. *Trends Neurosci.* 21, 117-125.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Conférence, Société Vaudoise des Sciences Naturelles, Université de Lausanne, Suisse, 9-10 juillet 1997.

— Nicotinic Acetylcholine Receptors Conference, Four Seasons Hotel, Washington DC, USA, 24-25 juillet 1997.

— « Functional organization of the acetylcholine receptor molecule », 6th International Neuromuscular Meeting, Maison de la Chimie, Paris, 22-24 août 1997.

— Conférence, Workshop « The notions of growth and development », Trieste, Italie, 4-7 septembre 1997.

— « Nicotinic receptors and brain plasticity », 1997 Basic Science Symposium « Synaptic Transmission », The New-York Academy of Medicine, USA, 9-10 septembre 1997.

— « Les Neurosciences au service de la santé », XVI^e Session du « Club Santé » des Laboratoire Pierre Fabre, « La Dépression », Saint-Petersbourg, Russie, 17-21 septembre 1997.

— « Brain, Language and Communication », Fondation Calouste Gulbenkian, Lisbonne, Portugal, 22-23 septembre 1997.

— « Nicotinic receptors and brain plasticity », Jubilé Ladislav Tauc, Ministère de l'Éducation Nationale, Paris, 25-26 septembre 1997.

— Conférence au Colloque IPSEN « Neuroplasticité : des données du laboratoire aux observations cliniques », Paris, 6 octobre 1997.

— Daedalus Conference on the Brain, Fondation Hugot du Collège de France, Paris, 10-11 octobre 1997.

— « Éthique et Neurosciences : de l'ontologie à la déontologie », Conférence Internationale sur les « Codes d'Éthique en Médecine et en Biotechnologies », « De Nuremberg à la Bioéthique : Un défi pour Demain », Freiburg, Allemagne, 13-14 octobre 1997.

— Conférences au Brain Research Institute, RIKEN, et au Colloque franco-japonais CNRS/RIKEN sur les Neurosciences, Tokyo, Japon, 9-14 novembre 1997.

— « Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine : un modèle de protéine allostérique membranaire d'importance pharmacologique », Hoffmann-La Roche Ltd., Bâle, Suisse, 19 novembre 1997.

— *CARES Visiting Professorship* « The acetylcholine nicotinic receptor : an allosteric protein engaged in intercellular communication », Loyola University, Chicago, USA, 1^{er} décembre 1997.

— *Fischer Lecture*, « The acetylcholine nicotinic receptor : an allosteric protein engaged in intercellular communication », Washington University, USA, 4 décembre 1997.

— *The distinguished Ralph I. Dorfman Memorial Lecture*, « The acetylcholine receptor : an allosteric protein involved in neural communication », Stanford University, USA, 5 janvier 1998.

— « The nicotinic acetylcholine receptor : a model of allosteric membrane protein. Implications in cognitive learning and reward » 33rd Winter Seminar « Molecular Biology and Biophysical Chemistry of the Cell », Klosters, Suisse, 26-29 janvier 1998.

— « Learning by selection and reward mechanisms in the brain », Réunion « Les langages du cerveau » Harvard University/Fondation IPSEN, Maison des Centraliens, Paris, 13-14 mars 1998.

— Conférence sur la « Mémoire », Académie Universelle des Cultures, Paris, 25 mars 1998.

— « Allosteric nicotinic receptors and brain plasticity », Symposium « Science at the turn of the Century » (20^e Anniversaire des Prix Wolf et 50 ans de l'État d'Israël), Jerusalem, 12-13 mai 1998.

— « About genetic diversity and gene technologies : point 10 of the Trieste Declaration », Forum « International Council of Human Duties », Venise, Italie, 19-20 juin 1998.

— « Nicotinic receptors subunits and nicotine reinforcement investigated with knock-out mice », Symposium « Molecular and cellular substrate of the reinforcing properties of nicotine », 1998 Forum Meeting of the European Neuroscience, Berlin, Allemagne, 29-30 juin 1998.

Alain BESSIS :

— Conférence « Regulation of genes encoding nicotinic receptors in the nervous system », University of Berkeley, Californie, USA, 7-10 mars 1998.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— Conférence « Synaptogenesis in the neocortex of mammals », 80^e Congrès de l'Association des Anatomistes, Turin, Italie, 20-23 mai 1998.

— Conférence « Formation, elimination and stabilization of synapses in the primate cerebral cortex », James S. McDonnell Foundation, Summer Institute in Cognitive Neurosciences, Lake Tahoe, Californie, USA, 27 juin-8 juillet 1998.

Pierre-Jean CORRINGER :

— Conférence « Éléments critiques modulant la désensibilisation des récepteurs nicotiniques centraux », Séminaire des Chaires des Communications

Cellulaires et de Médecine Expérimentale du Collège de France « Récepteurs Allostériques et Pathologie », 26-27 février 1998.

— Séminaire, Biochemisches Kolloquium, Technischen Universität München, Garching, Allemagne, juin 1998.

Clément LÉNA :

— Conférence « Nicotinic receptors, nicotinic addiction and brain pathologies », 1^{re} Conférence Méditerranéenne de Neurosciences, Montpellier, 3 septembre 1997.

— Séminaire « Function of β 2-containing nicotinic receptors in the brain », Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA, 17 mars 1998.

— Conférence « β 2-subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors in the brain », Congrès « Molecular and functional diversity of ion channels and receptors », New York Academy of Sciences, New York, USA, 14-17 mai 1998.

Laurent SCHAEFFER :

— Conférence « Implication of an Ets and Notch related transcription factor in synaptic expression of the nicotinic acetylcholine receptor », Workshop « Muscle gene regulation and its therapeutic potential », Cold Spring Harbor Laboratory, USA, 26-29 avril 1998.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Prix « Jean-Louis Signoret » en Neuropsychologie de la Fondation Ipsen, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, novembre 1997.

— *CARES Visiting Professorship*, Loyola University, Chicago, USA, décembre 1997.

— *Edmond Fischer Lecture*, Washington University, USA, décembre 1997.

— *The distinguished Ralph I. Dorfman Memorial Lecture*, Stanford University, USA, janvier 1998.