

Communications cellulaires

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

A. COURS

Dans la tradition culturelle occidentale, et plus spécifiquement dans la mythologie judéo-chrétienne, le don des langues est d'origine divine : « Et le verbe s'est fait chair ». Mais, comme l'écrit Claude Hagège, le moment est venu d'inverser la proposition sous la forme : « Et la chair se fit verbe » et d'inscrire les origines du langage, avec Darwin, dans le contexte de l'évolution des espèces. En 1998, le cours avait porté sur l'évolution des cultures, langues, religions, règles morales, règles de coopération, soulignant la profonde *intrication* entre évolution génétique et évolution culturelle. Cette année, le cours intitulé « **Mémoire neuronale et empreinte culturelle : exemple de l'écriture** » a été consacré aux bases neurales de l'écriture, invention proprement humaine dont l'évolution a été rendue possible par l'existence à la fois de prédispositions innées et de propriétés de plasticité épigénétique, caractéristiques du système nerveux en développement.

I. PRÉDISPOSITIONS DU CERVEAU DE L'HOMME AU LANGAGE

Le cerveau de l'homme peut être vu comme la synthèse de multiples évolutions emboîtées :

A) *L'évolution biologique des ancêtres de l'homme*

La communication sonore existe chez de nombreuses espèces animales ; elle se développe chez les singes sous forme d'échanges de vocalisations ; certains auteurs vont jusqu'à évoquer des « conversations » chez les chimpanzés. Les témoignages directs des communications sonores chez les ancêtres directs de l'homme sont perdus à jamais. Mais on dispose de données anatomiques (empreintes des vaisseaux méningés sur les os du crâne) et de données culturelles (foyers, habitats, outils, sculptures, peintures ...). *H. habilis*, et peut-être certains

Australopithèques, ont fabriqué les galets aménagés dès l'ordovicien (– 3,5 – 1,6 MA). La culture acheuléenne (pierre taillée) et la domestication du feu reviennent à *H. erectus* (– 1,3 – 0,4 MA). Les rites funéraires apparaissent avec *H. sapiens neanderthalensis* (– 200 000 – 30 000) et les peintures rupestres avec *H. s. sapiens*. De l'Australopithèque à l'*H. s. sapiens*, le volume cérébral passe d'environ 475 cm³ à 1 325-1 434 cm³ ; mais ce qui paraît plus important pour notre propos est la réorganisation du cortex pariétal postérieur et l'accroissement relatif de surface du lobe frontal qui se manifeste déjà chez *H. habilis* (Holloway). Avec *H. erectus*, l'asymétrie hémisphérique déjà présente chez *H. habilis* (Tobias) devient plus prononcée. Pour Holloway, la réorganisation du cerveau correspond : 1) au développement des communications (visuelles, auditives) et du traitement multimodal de l'information à l'origine du langage ; 2) au développement de la compétence sociale et de la complexité du réseau de communications sociales ; 3) à l'intégration visuospatiale et à la mémoire qui l'accompagne qui conduit à la fabrication d'outils puis, le moment venu, à l'écriture ; 4) la parcellation asymétrique du cortex cérébral dont la combinatoire peut être mise en relation avec le développement d'une intelligence spatiale.

B) *L'évolution ontogénétique de l'individu*

Le volume du cerveau de l'homme s'accroît 4,3 × après la naissance (alors qu'il n'est que de 1,6 × chez le chimpanzé). Si la morphogenèse de l'architecture cérébrale s'effectue en plusieurs mois, la synaptogenèse se prolonge pendant des années (jusqu'à la puberté) ; pendant cette période, les traces de l'environnement socioculturel et de l'éducation s'inscrivent dans le réseau nerveux en développement.

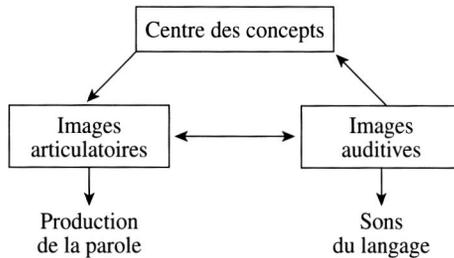
C) *L'évolution sociale et culturelle du groupe*

La plasticité du développement synaptique postnatal permet la transmission du bagage culturel d'une génération à l'autre ainsi que son évolution. Comme le notait déjà Darwin, l'évolution des langues peut se comparer à celle des êtres vivants et être décrite sous forme d'arbre phylogénétique (Greenberg, Ruhlen). Le parallélisme observé par Cavalli-Sforza entre évolution de marqueurs génétiques (neutres) et évolution des langues, coutumes, religions, règles morales suggère que, lors de leurs déplacements, les populations humaines transportent avec elles leur bagage épigénétique.

D) *La connectivité du langage articulé*

Des aires homologues des aires de langage, en particulier de l'aire de Broca, existent chez le singe, mais n'ont pas la même fonction que chez l'homme. Pour Aboitiz et Garcia (1997), les circuits engagés dans le langage sont inclus dans un réseau neurocognitif de grande taille et comprennent des connexions distribuées entre les cortex temporal, pariétal et frontal (particulièrement préfrontal) qui permettent le développement d'associations multimodales. L'aire de Wernicke

est le lieu de convergence au niveau duquel de telles associations (concept) acquièrent leur corrélat phonologique. Ces représentations phonologiques se projettent sur les aires inférotemporales qui sont connectées à l'aire de Broca, formant un circuit de mémoire de travail pour le traitement et l'apprentissage de vocalisations complexes. Au fur et à mesure que ce système se connecte au cortex granulaire préfrontal, il devient capable d'engendrer des productions de plus en plus complexes qui constituent les premières ébauches de la syntaxe. En parallèle, une différenciation des hémisphères se produit : l'hémisphère droit dans l'analyse « iconique » ou pictogène, le gauche dans l'analyse computationnelle verbale et sémantique. Le modèle déjà ancien de Lichtheim (1885) décrit de manière simplifiée cette organisation :



II. REPRÉSENTER, DÉSIGNER, ÉCRIRE

L'écriture est une invention récente de l'humanité qui se produit 3 500 ans avant notre ère, après plus de 100 000 ans d'existence de l'*H. s. sapiens*.

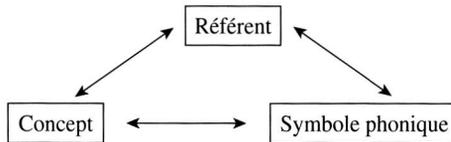
A) Étymologie

Écrire dérive du latin *scribere* « tracer des caractères » et renvoie à la racine indo-européenne *ker/sker* : couper, inciser. L'étymologie *incision* se complète de celle de *graphe* — indo-européen *gerbh* — qui signifie *égratigner*. Écrire veut dire inciser, tailler, gratter : c'est-à-dire introduire une trace (extra-cérébrale) dans un support artificiel pierre, os, poterie ... qui en garde la mémoire. En arabe, la racine *ktb* signifie également rassembler (des lettres) ; une autre racine *zbr* veut dire « mettre les pierres les unes sur les autres pour construire un mur ». Enfin, les *runes*, écritures nordiques, dérivent du mot *runar* : secret ou *runa* : chuchotement. L'écriture est une trace dans un matériau stable qui rassemble des signes et détient un sens (pour celui qui en possède le code).

B) La parole et l'écrit

Pour de Saussure, « la langue est un système de *signes* exprimant des idées », et ces signes sont des « associations ratifiées par le consentement collectif » « des réalités dont le siège est dans le cerveau ». « L'individu a besoin d'un apprentis-

sage pour en connaître le jeu » qu'il acquiert à la suite d'innombrables expériences, d'empreintes déposées dans chaque cerveau, à peu près comme un dictionnaire dont tous les exemplaires *identiques* seraient répartis entre les individus. *Le signe linguistique* unit, de manière arbitraire, un concept et une image acoustique, le signifié et le signifiant. Il y a variabilité, contingence, des signifiants mais universalité des signifiés. Le triangle sémantique d'Ogden et Richards (1923), qui reprend celui de Pierce, exprime la distinction entre chose, concept et symbole phonique :

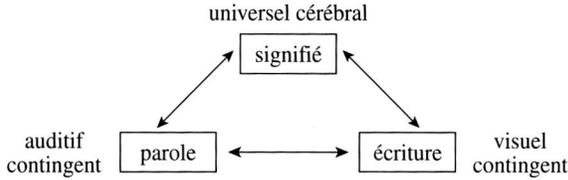


mais ne prend pas en compte deux aspects du langage : 1) d'abord, celui-ci n'est pas simplement constitué de *noms* d'objets : les concepts se transforment, évoluent ; 2) comment des concepts déposés dans des cerveaux à la connectivité éminemment variable peuvent-ils coder un sens *identique* d'un individu à l'autre ?

Dans les *Investigations philosophiques*, Wittgenstein se penche sur le criterium de l'*identité* de deux représentations : sa réponse est « ce qu'il dit et fait » ; « la signification d'un mot est son *usage* dans le langage ». L'enfant l'acquiert par des « jeux de langage » avec *au moins* un partenaire, la mère et au moins un *objet* commun. Il y a identification des signifiés par des « jeux cognitifs » d'attention partagée et de désignation d'un « objet » commun, puis mise en correspondance mémorisée par communication sonore entre le signifié et le signifiant, d'abord prononcé par la mère, puis répété par l'enfant. Au cours de ces premiers jeux « cognitifs » et des jeux de langage qui suivent, des *validations* (subjectives) résultent de l'intercompréhension (Hinde) entre partenaires.

C) *L'écrit*

Pour de Saussure « l'unique raison d'être [de l'écriture] est de représenter [le langage] ». Selon lui, l'écriture jouit d'une « importance imméritée » ; il parle « des inconséquences de l'écriture » et de la « tyrannie de la lettre ». Ce point de vue n'est pas partagé par Jack Goody (1977) pour qui l'écriture possède deux fonctions principales : 1) stocker l'information, la marquer, la mémoriser, l'enregistrer, pour la communiquer à travers le temps et l'espace ; 2) assurer le passage du domaine auditif au domaine visuel, ce qui permet d'examiner autrement, de décontextualiser, par la sortie du mot du corps de la phrase, du flux du discours oral et, de ce fait, réorganiser la communication orale en profondeur. L'introduction du « pictural » par l'écriture étend la *visibilité de l'acte* juridique, politique, religieux, et bientôt scientifique. Également, le signe graphique réaffirme le personnel, l'individuel ; avec la calligraphie, il devient signature. Le schéma minimal suivant relie l'écriture au langage :



III. LES SIGNES PARIÉTAUX PRÉHISTORIQUES

Dès 35 000 avant notre ère, l'*Homo sapiens* trace des *signes* sur les parois des cavernes. Le mot *signe* est pris ici dans un sens très général : « relation de renvoi » (Jakobson) ou « moyen de transmission d'un message entre émetteur et receveur » (théorie de l'information). Il existe, dans ces conditions, « des règles de transformation », qui font correspondre le message à un « signe » déterminé. Le déchiffrement des signes préhistoriques reste, et restera sans doute, très hypothétique. Leroi-Gourhan note que les premiers graphismes préhistoriques connus (– 35 000) sont des incisions espacées régulièrement sur des os ou des pierres : s'agit-il de comptes de chasse, d'exercices de décoration ou de rythmes incantatoires (danse) analogues à ceux que l'on trouve sur les Churingas d'Australie ? Dès – 30 000 des têtes d'animaux apparaissent associées à des symboles sexuels ainsi qu'à des mains en négatif. Le grand art animalier de la grotte Chauvet ou de Lascaux, à la palette de couleurs d'une extrême richesse, associe figures très *réalistes* d'animaux (bisons, cervidés, mammouth) et signes *abstraites* tout aussi explicites : traits, lignes de points, rectangles ... Des graphismes géométriques symbolisant les sexes ont été notés par Leroi-Gourhan. Entre – 9 000 et – 8 000, l'art pariétal disparaît (en France), mais les signes graphiques abstraits (traits ou points) persistent avec les galets peints du Mas d'Azil. S'agit-il d'une première écriture « embryonnaire » ? D'une manière générale, l'interprétation de ces premiers signes préhistoriques reste encore très énigmatique.

Les « mains en négatif » prêtent à discussion du fait qu'une fraction de ces mains est mutilée. S'agit-il de mutilations volontaires, de pertes pathologiques de phalanges ou d'un code manuel avec doigts repliés ou retouchés ? Pour Leroi-Gourhan, il s'agirait d'un « code silencieux » des chasseurs. Sur la base de corrélation (sommaires) entre la fréquence de mains « mutilées » d'un type particulier et celle de figures d'animaux particuliers dans les grottes de la région, Leroi-Gourhan propose, par exemple, que la main ouverte (entière) signifie : « il y a un cheval » ou avec 4 doigts repliés : « il y a un bison »... les résultats de la chasse étant consignés par la suite sur la paroi des cavernes. Les signes graphiques « mains en négatif » ne transcriraient pas des sons, mais plutôt des gestes. Y aurait-il mise en correspondance entre un premier signifiant graphique et un significé ? A ce stade, la relation avec la parole reste très hypothétique.

IV. SUMER : L'INVENTION DE L'ÉCRITURE

Il est généralement admis que l'écriture est apparue en Mésopotamie, la branche orientale du Croissant fertile qui va de l'Égypte au Golfe persique. Toutefois, des travaux récents révèlent l'existence de traces écrites antérieures aux Indes.

A) Période préhistoire

Au Proche Orient, on trouve des traces d'*H. erectus* (-1,5 MA) près du lac de Tibériade, puis *H. sapiens* apparaît avec les populations de chasseurs-cueilleurs nomades. Les premières huttes (-15 000) et les premiers villages (-12 500) de plusieurs dizaines de maisons (200-300 personnes) se rencontrent à Mallalah (Jourdain). Les Natoufiens se sédentarisent, construisent des réserves alimentaires et utilisent du mortier pour bâtir les maisons. Les premières figures symboliques de la femme et du taureau apparaissent. Vers -9 500-8 700, naît l'agriculture avec la domestication du blé et de l'orge. A Jéricho, apparaissent les premières cuissons de l'argile. Un culte des crânes (avec masque de plâtre) s'installe, témoignant de l'ancrage territorial du groupe familial. De -8 700 à -7 000, l'agriculture prend son essor ; chèvres, moutons, puis bovidés et porcins sont domestiqués. Les villages s'agrandissent : à Çatal Hüyük, en Anatolie (-7 000), la bourgade couvre 12 hectares sans rue mais avec circulation par les toits, peintures murales sur les murs (chasse au cerf) et statues féminines (déeses de fécondité) dans les maisons. Entre -6 500 et -5 300, apparaissent des céramiques avec décor géométrique simple (*Hassuna*) puis motifs décoratifs géométriques et figuratifs (poissons, oiseaux, figures humaines ...) (*Samarra*). Les villages avec des maisons en briques moulées se développent mais les maisons sont toujours identiques entr'elles. Il y a stockage collectif des grains et pratiques de la solidarité. L'organisation sociale est très égalitaire, mais il y a nécessité d'une comptabilité pour assurer la redistribution des biens. A Qalaat Djarmo (Kurdistan) se trouvent les premiers *calculi*, cylindres, billes, cônes qui devaient vraisemblablement servir de jetons pour compter et seraient les premiers *signes* objectifs d'un code matériel partagé par une communauté humaine.

A partir de -5 300, se développent des sociétés hiérarchisées et urbanisées. L'agriculture céréalière et l'élevage se développent de manière intensive. L'irrigation se généralise. L'économie devient « tentaculaire » (Bottéro). De grands édifices, au caractère monumental, se mêlent aux maisons communes. Une classe de notables contrôle les marchandises. Le pouvoir centralisé développe comptabilité et contrats. La *bulle enveloppe* apparaît à Suze (-3 300) ; enveloppe de terre cuite, elle contient des « calculi » et porte des encoches en surface correspondant à leur nombre et des traces de sceaux cylindriques (félins, figures géométriques ...) qui « authentifient » le document. Il s'agit vraisemblablement d'aide-mémoires de contrats avec code partagé entre deux parties. Progressivement, la bulle se vide de son contenu, les comptes notés en surface suffisent ; la forme s'aplatit ; la tablette d'argile apparaît. L'écriture naît de la « rencontre de l'argile et du roseau » qui sert à tracer les inscriptions.

B) *L'écriture picto-idéographique*

Entre - 3 700 et - 2 900 les ruines d'Uruk témoignent d'un développement spectaculaire de la vie urbaine. Uruk couvre 250 hectares avec 30 à 50 000 habitants, son « temple blanc » de 80 m de long, et son complexe palatial avec ses rois-prêtres. Les échanges commerciaux à longue distance se développent. Les archives du complexe culturel et palatial se composent de milliers de tablettes en argile témoignages incontestables d'une première écriture sumérienne (- 3 300). Celle-ci se compose de signes pictographiques isolés, figuratifs, bien que schématiques. Ces pictogrammes illustrent à la fois la stylisation et la symbolisation qui caractérise toute écriture. Ces premiers signes graphiques, pour la plupart, imitent la chose désignée (la vache est désignée par un triangle avec deux « cornes », le mouton par un signe + à l'intérieur d'un cercle qui signifie l'enclos) ; il y a isomorphisme au sens représenté, bien que la signification puisse largement dépasser la chose figurée. Les 1 500 pictogrammes identifiés se réfèrent principalement à la gestion de biens particuliers, à la gestion de l'état (traités, lois), à la documentation de fondations (clous). Il y a peu de textes religieux ou littéraires. Les premiers témoignages de l'écriture ont un but utilitaire et commercial pour les citadins commerçants.

C) *Le système cunéiforme*

Le système se généralise au début du 3^e millénaire et est l'objet d'une double évolution : technique et fonctionnelle. Sur le plan technique, la manière d'écrire change : le dessin des pictogrammes réalistes dans l'argile fraîche demande un geste précis et difficile ; les scribes découvrent l'empreinte triangulaire en forme de « coin », d'un roseau taillé en biseau. Le système cunéiforme se développe. Les lignes courbes disparaissent ; les figures subissent une rotation de 90° ; les signes deviennent plus simples, schématiques, puis franchement abstraits. L'isomorphisme disparaît au bénéfice d'une *combinatoire* formelle des 8 « clous » de base. Sur le plan neuro-fonctionnel, la relation de la figure tracée à la langue parlée change.

Chez les Sumériens, le pictogramme possède une valeur « image-symbole », sans référence directe à la prononciation. Il note animal, objet, compte et même concept : il est aussi idéogramme. Le sumérien est une langue monosyllabique comme le chinois et la correspondance du pictogramme avec la langue parlée a dû se faire sur la base un signe — une syllabe. L'immigration par vagues successives de la Mésopotamie par les Akkadiens, tribus semi-nomades d'origine sémitique venant d'Arabie, introduit le bilinguisme (mythe de la Tour de Babel) qui va faire évoluer l'écriture de manière remarquable. Sumériens et Akkadiens vivent côte à côte en communautés urbaines, découpées politiquement, mais sans hostilité. Toutefois, leurs langues sont très différentes. Alors que le sumérien est une langue monosyllabique agglutinante, l'akkadien est polysyllabique (en général trisyllabique) et flexionnelle (avec déclinaisons et conjugaisons). Les akkadiens

en utilisant les idéogrammes sumériens cunéiformes pour transcrire leur langue font évoluer le système de notations graphiques. Ils vont attribuer à certains signes cunéiformes des valeurs exclusivement phonétiques, soit en les reprenant d'idéogrammes sumériens, soit en les créant pour cela. Des syllabogrammes représenteront donc explicitement les sons, auront valeur de phonogrammes. S'y ajouteront des déterminatifs de lecture et des compléments phonétiques qui se mêleront à des idéogrammes sumériens et akkadiens. L'écriture akkadienne de la moitié du second millénaire avant notre ère devient d'une redoutable difficulté en cumulant signes archaïques idéographiques et innovations graphiques phonologiques.

En conclusion, une authentique écriture se développe en Mésopotamie du pictogramme (isomorphe au signifié avec richesse du signifié) à l'idéogramme (perte d'isomorphie au bénéfice du codage abstrait et formel d'un signifié global), sans représentation explicite du son. Avec le syllabogramme apparaît la représentation du *son*, sans signification intrinsèque. La voie neurale grapho-sémantique se complète d'une voie grapho-phonique.

Le plurilinguisme fonctionnel résultant du métissage culturel a donc contribué à l'évolution du système graphique. Lévi-Strauss dans son texte célèbre « Race et Histoire » a souligné le caractère innovant de ce qu'il appelle la « coalition des cultures ». L'introduction « de gré ou de force » de nouveaux partenaires crée une « diversification » suivie de sélection. Lévi-Strauss s'oppose à « l'évolutionnisme sociologique » linéaire et constamment en progrès, des « trois âges » de Vico, de « l'escalier » de Condorcet ou des « trois états » de Comte. Mais il propose en contrepartie — sans y concéder — un modèle authentiquement darwinien de l'évolution culturelle.

Enfin, pour être complet, certains auteurs (P. Encrevé) contestent une évolution de l'écriture du figuratif au symbolique abstrait. Ils suggèrent que des signes abstraits que l'on rencontre, par exemple, dans les décors pariétaux ou sur des poteries anciennes de la Suziane seraient les authentiques précurseurs de l'écriture qui aurait toujours été « abstraite ».

V. ÉGYPTIEN, CHINOIS, JAPONAIS

D'autres écritures ont évolué, dès l'Antiquité, indépendamment du cunéiforme avec, parfois, des différences notables.

A) Égyptien

L'écriture hiéroglyphique est documentée dès - 3 200 dans la vallée du Nil, un peu plus tard que la pictographie sumérienne. Dès ces premiers témoignages, l'écriture est, *à la fois*, picto-idéographique *et* phonétique. Elle changera peu par la suite ; sauf que le nombre des signes s'accroîtra de 700 (second millénaire) à 5 000 (époque gréco-romaine). Chaque signe est un dessin figuratif stylisé qui peut signifier : 1) Ce qu'il représente — tête de bœuf pour « bœuf » — c'est le

pictogramme ; 2) Ce qu'il symbolise — deux yeux pour « vie » — c'est l'*idéogramme* ; 3) Comment il se prononce — de manière non signifiante — c'est le *phonogramme* ; dès les premiers textes écrits, un « alphabet » consonnantique de 24 signes est présent : il rend compte du rapport élevé de signes hiéroglyphiques (1 419) aux mots grecs (486) qui conduisit Champollion au déchiffrement de la pierre de Rosette ; 4) Ce que les signes veulent dire — ce sont les *déterminatifs* qui ne se prononcent pas, mais précisent le sens d'un groupe désigné.

L'Égyptien présente les mêmes catégories de signes que l'écriture suméro-akkadienne classique, mais quelque 5 siècles avant. Vraisemblablement, une longue évolution a précédé l'apparition des hiéroglyphes ; elle nous est totalement inconnue. Les causes de l'absence d'évolution du système d'écriture pendant plusieurs millénaires restent également énigmatiques : efficacité magique entre les mains des prêtres, privilège conservé par la classe des scribes (1 % seulement de la population sait lire et écrire). Toutefois, en parallèle, apparaissent des écritures cursives à l'*encre* sur poteries, bois, cuir et surtout papyrus : l'écriture *hiératique* qui se lit de droite à gauche et suit exactement les mêmes règles que les hiéroglyphes, seule la notation graphique diffère, et l'écriture *démotique*, plus populaire et tardive. Curieusement, le *style* graphique, ou plutôt calligraphique, des manuscrits (alphabétiques) arabes primitifs ressemble (à l'œil) au démotique précoce, bien que les deux écritures diffèrent radicalement dans leur conception (alphabétique vs hiéroglyphique).

B) Chine

Une évolution assez semblable à celle des premiers pictogrammes sumériens se produit en Chine, bien que plus tardivement. Les premiers *signes* archaïques qui témoignent d'une authentique écriture se rencontrent sous forme gravée sur les os oraculaires de l'époque Shang (vers - 1 401- 1 372), dans la province du Hénan au nord du Fleuve Jaune. Il s'agit de témoignages d'ostéomancie par laquelle le devin répond à des demandes officielles (du roi, des généraux, de l'aristocratie ...) pour prévoir l'avenir. Celui-ci applique un tison incandescent sur la face interne de l'os, une craquelure en forme de t couché se forme, son orientation (au hasard) donne la réponse de l'oracle qui est notée avec des signes écrits. Environ 40 000 documents sont connus avec un lexique de 4 672 graphies, dont 1/3 ont été identifiées. Ces premiers signes archaïques présentent un caractère pictographique évident avec représentation schématique, par exemple, de poisson, cheval, oreille, arbre, bœuf, montagne ... Ces signes (Jiaguwen) se retrouvent, par la suite, sur les bronzes (Jinwen) et leur graphie évolue, du XII^e au IV^e siècle, du pictogramme figuratif à l'idéogramme stylisé. Ces premiers signes archaïques évoluent vers les quatre principaux styles de base :

1) *L'écriture des sceaux* (Xiaozhuan) harmonieuse et bien lisible, s'inscrit pour la première fois de manière systématique — l'usage du sceau l'impose — dans un rectangle « virtuel ». Au 3^e siècle avant notre ère, Li Si établit le corpus de 3 000 caractères dont il fixe définitivement la forme.

2) *l'écriture des scribes* (Lishu), plus élégante, prend le relais et se réalise avec un pinceau sur bambou (ou soie) avec pleins et déliés, dans un carré légèrement écrasé, et se trouve elle-même remplacée par 3) *les écritures « régulière »* (Kaishu), *cursive* (Xingshu) ou *brouillonne* (Laishu), respectivement tracées par plusieurs coups de pinceaux successifs ou d'un seul geste, pour le plaisir esthétique, sans que les traits individuels soient identifiables.

Les caractères de l'écriture régulière se forment par combinatoire de 8 traits fondamentaux : point, ligne horizontale, ligne verticale, crochet, deux traits obliques, deux traits allongés. Leurs combinaisons graphiques suffisent pour que le nombre de caractères passe de 8 000 au I^{er} siècle de notre ère à 47 000 au XVIII^e siècle et 55 000 de nos jours, dont 3 000 d'usage courant.

La combinatoire graphique des traits n'est ni totalement arbitraire, ni totalement systématique. Une première classification des signes distingue les figures simples des figures dérivées formées conjointement de plusieurs éléments. Ces figures simples regroupent deux types de caractères : les *pictogrammes*, déjà mentionnés, représentent, à l'origine, des être animés ou des objets, les *symboles* figurant des notions concrètes ou abstraites. Les figures dérivées comprennent les *agrégats logiques* qui associent deux caractères existants pour exprimer une notion abstraite (par exemple lumière = soleil au-dessus de l'arbre) et les *complexes phoniques* (ou plutôt idéophonographiques) qui associent un caractère apportant une notion de sens et un autre indiquant la prononciation du mot (par exemple brillant = le soleil + wang le roi, ici avec valeur seulement phonétique). Il existe un nombre limité de clés ou radicaux de base, 214, à partir desquelles les autres caractères sont composés de manière relativement systématique à partir des 8 traits originaux qui s'inscrivent (avec un nombre maximal de 64) dans un carré idéal. Ces éléments graphiques de base restent toujours identifiables ; il y a donc persistance d'un certain isomorphisme provenant des pictogramme archaïques. La contrainte du carré idéal s'oppose à l'addition de signes phoniques autonomes et donc à l'apparition de l'alphabet. Enfin, les mêmes caractères sont utilisés pour transcrire les nombreuses langues parlées en Chine (7 langues Han principales et une cinquantaine de langues minoritaires).

C) *Le Coréen et le Japonais*

Le système d'écriture chinois diffuse aux pays voisins : la Corée, dès le premier siècle de notre ère, le Japon, plus tard, au 6^e siècle. Mais les langues parlées dans ces deux pays sont différentes. Comme lors de la rencontre entre sumérien et akkadien, le système graphique chinois approprié pour une langue monosyllabique va évoluer pour tenter de transcrire une langue polysyllabique.

En *Corée* se produit la simplification idéale par décision du roi Séjong qui en + 443 exploite la graphie chinoise en la vidant de son sens et en la systématisant. Il crée à partir de 28 éléments consonantiques et vocaliques se combinant en carré le meilleur alphabet syllabique, strictement phonétique du monde !

Le Japon adopte avec le temps un système d'écriture mixte singulièrement complexe. Les caractères Kanji du chinois sont conservés, mais s'y ajoutent des signes syllabiques Kana : Katakana pour transcrire des mots d'origine étrangère, et Hiragana pour les mots d'usage courant. Il y a 6 355 caractères Kanji utilisés en informatique (dont 1 945 usuels) et 48 caractères Kana. Les caractères Kana dérivent des caractères Kanji par simplification. Un caractère Kana après un caractère Kanji note une particule grammaticale ; à côté d'un caractère Kanji, il note la prononciation. L'écriture latine s'incorpore progressivement au graphisme japonais, mais a été longtemps qualifiée « d'écriture de crabe » pour sa progression horizontale et, aussi, pour l'emploi d'une plume métallique acérée qui contraste avec la douceur du pinceau.

VI. LA NAISSANCE DE L'ALPHABET

Au deuxième millénaire, avant notre ère, l'alphabet naît sur les rives de la Méditerranée (Syrie, Liban, Israël, Jordanie). Deux grands systèmes d'écriture coexistent à cette époque : 1) le système cunéiforme suméro-akkadien et 2) le système des signes protosinaïtiques. A Ugarit près de Byblos en Syrie, les idéogrammes cunéiformes disparaissent au bénéfice d'un alphabet de 30 signes cunéiformes notant des sons isolés ici exclusivement des consonnes. Ce premier alphabet dériverait des cunéiformes akkadiens ouest sémitiques par simplification acrophonique. Seule l'initiale de la syllabe akkadienne se conserve. Sur le site de Serabit-el-Khadim, près des mines de turquoise du Sinaï exploitées par les pharaons et où travaillaient des ouvriers sémites, ont été retrouvés des graffitis employant des signes de type pictographique proches des hiéroglyphes égyptiens. Mais les signes recueillis dans le Sinaï ne semblent pas posséder la même signification que les hiéroglyphes égyptiens et paraissent transcrire une langue différente. Il s'agirait d'un alphabet dit protosinaïtique (- 1 500).

Sur la côte méditerranéenne du Liban, vivent des populations sémitiques proches des araméens et des hébreux : les phéniciens. Ils créent des cités autonomes sur la côte méditerranéenne, des comptoirs marchands et se lancent dans un commerce intense. Ils inventent l'alphabet phénicien (10^e siècle) de 21 caractères strictement consonnantiques. L'hypothèse est suggérée qu'il dérive du protosinaïtique. D'origine pictographique, chaque lettre résulterait d'une simplification acrophonique. Aleph, par exemple, proviendrait du pictogramme « tête de bœuf » qui après une double rotation de 90° donnerait le A.

De l'alphabet phénicien dérivent deux lignées principales d'écritures : l'alphabet araméen (- X - XIII^e siècle), puis l'hébreu carré (- 515) et l'arabe (+ V^e siècle), ainsi que l'alphabet grec (- IX^e siècle), étrusque (- 700) et latin (- 500). Les voyelles apparaissent avec l'alphabet grec. Là encore, le mélange des cultures, le multilinguisme, va faire évoluer le système d'écriture. Les langues indo-européennes sont riches en voyelles, alors que les langues sémitiques sont

plutôt consonnantiques. L'alphabet phénicien s'enrichit de voyelles pour transcrire la langue grecque.

En conclusion, l'évolution de l'écriture constitue un des exemples les mieux documenté d'évolution culturelle qui présente plusieurs traits caractéristiques d'une évolution darwinienne. L'écriture s'est développée pour stocker, rendre disponible et transmettre les multiples savoirs accumulés par les sociétés humaines, devenus trop nombreux pour être conservés dans les mémoires cérébrales individuelles, fussent-elles mises en commun. Les traces graphiques en Orient, comme en Occident, paraissent avoir évolué du figuratif à l'abstrait (du pictogramme à l'idéogramme) et de la représentation du sens à celle du son (de phonogramme à l'alphabet). Même si des systèmes d'écriture ont peu évolué au cours des siècles (hiéroglyphes égyptiens, signes chinois classiques), d'autres ont donné lieu à des avancées majeures, principalement du fait de processus d'« hybridation » ou de métissages culturels. Ceux-ci sont intervenus comme « générateurs de diversité » darwiniens qui ont donné naissance aux syllabogrammes (sumérien/akkadien) puis à l'alphabet consonantique (égyptien/sémitique), à l'alphabet avec voyelles (sémitique/indo-européen) et à l'alphabet coréen (chinois/coréen). Les systèmes d'écriture existants ont été utilisés pour transcrire des langues nouvelles et, de ce fait, ont évolué. Des contraintes, autres que la langue parlée elle-même, ont contribué à l'évolution de l'écriture : le support (l'argile et le cunéiforme en Mésopotamie, le papier et les « traits » des idéogrammes en Chine), le pouvoir magique de l'écrit (le carré fermé en Chine), la transcription des noms propres et des signatures (phonogrammes en Égyptien). Enfin, le pouvoir des scribes et des prêtres a figé l'évolution de l'écriture dans de nombreuses civilisations, et l'on doit l'invention et l'usage de l'alphabet à la démocratisation de l'écriture, principalement à des fins commerciales.

VII. GÉNÉTIQUE ET LANGAGE

Jacques Mehler, dans son excellent livre (avec E. Dupoux) : « Naître humain » (O. Jacob, 1990), nous suggère de redonner à la notion de nature humaine, affinée et renouvelée, la place qui lui est due au sein des sciences de l'homme et je compléterai, des sciences de la vie en général. La conception post moderne, infiniment empiriste, relativiste et anti-évolutionniste, des sciences humaines dans notre pays a eu pour conséquence principale un curieux jugement normatif identifiant le « génétique » au mal et le socioculturel « acquis » au bien. Si les thèses racistes ont souvent reposé, par le passé, sur l'exploitation idéologique d'affirmations (en général non validées) de type génétique, on ne peut oublier, ce qui est moins souvent mentionné par nos intellectuels, que la conception empiriste des conduites humaines a donné lieu aux pratiques de « lavage de cerveau » dans l'ancienne URSS et à de graves falsifications dans la thérapie des troubles psychiatriques (de Freud à Bettelheim) et dans la production d'organismes (non) génétiquement modifiés (par Lyssenko et ses fidèles).

A l'heure de la séquence complète du génome de la première cellule eucaryote (levure) et de celui du premier organisme multicellulaire, le *Caenorhabditis elegans* et à la veille de la connaissance intégrale du génome humain, un changement radical dans la pensée biologique est en train de s'opérer. La démarche réductionniste qui consiste à rechercher l'élément moléculaire inconnu qui détermine la fonction biologique considérée cède le pas à une démarche de « reconstruction » de l'organisme et de ses fonctions à partir d'un nombre fini d'éléments tous connus. En nombre de gènes, le génome de *C. elegans* est plus important que celui de la levure mais ne représente que 20-30 % de celui de l'homme. Les protéines orthologues entre la levure et *C. elegans* codent pour les fonctions biologiques de base (protéines de « ménage ») (28 % pour le métabolisme intermédiaire, 18 % pour le métabolisme DNA/RNA, 13 % pour le repliement des protéines et leur dégradation, 11 % pour le transport et la sécrétion...) avec peu de différences qualitatives et quantitatives. Les principales différences entre levure et vers portent sur les protéines associées à la « multi-cellularité ». Certains domaines sont entièrement nouveaux (récepteurs nucléaires d'hormone (270 copies), répétitions EGF, cadhérine, FMRF amide, peptides de type insuline, domaines de phosphorylation des protéines ...). Pour d'autres domaines, il y a multiplication du nombre de copies des gènes (Hedgehog, PAIRED box, domaines POU, HINT ... domaines d'interaction protéine-protéine, signalisation par phosphotyrosine, ou par les nucléotides cycliques, récepteurs à sept hélices transmembranaires (7TM) et canaux K⁺ ...).

D'une manière générale, les domaines nouveaux ou démultipliés sont engagés dans les communications intercellulaires : reconnaissance entre cellules, transduction du signal, molécules intervenant dans le développement d'un réseau de communication inter- et intracellulaire essentiel pour la mise en place de différents organes et, tout particulièrement, du système nerveux. Parmi les gènes exprimés dans le système nerveux relativement simple de *C. elegans* (302 neurones, 56 cellules gliales pour 959 cellules somatiques), on note de l'ordre de 80 gènes codant pour un canal K⁺, 100 pour les récepteurs canaux de neurotransmetteurs (dont 42 pour les récepteurs de l'acétylcholine), plus de 1 000 pour les récepteurs à 7TM (5 % du génome). L'analyse de la distribution le long des chromosomes des gènes orthologues des gènes de levure révèle que ceux-ci se trouvent groupés dans la partie centrale des chromosomes, alors que les éléments répétés (ainsi que les gènes nouveaux) sont plus fréquents aux extrémités des bras. Cela suggère une évolution par « addition terminale » d'éléments génétiques postulée par Haeckel, dès la fin du XIX^e siècle (mais rejetée violemment par S.J. Gould).

Du vers à l'homme, le nombre de bases s'élève de 100 à 3 300 milliards, mais le nombre de gènes n'augmente que de 6 à 8 fois ; deux duplications progressives du génome ancestral auraient pu se produire. Cette octoploidie du génome rend compte très simplement de l'évolution du nombre de gènes homéotiques de type HOX de la drosophile aux vertébrés supérieurs. Cependant, elle ne suffit pas pour rendre compte de l'évolution génétique des invertébrés aux mammifères supérieurs et à l'homme.

La séquence complète du génome humain sera connue sous la forme d'une « version de travail » (96 % du total) dès 2001, et en totalité avant 2003, au rythme de 500 mégabases par an à moins de 0,25 \$ la base. Deux difficultés se présentent. D'abord, il existe une variabilité significative d'un individu à l'autre, une base pour 400-500, soit au total de l'ordre de 10^6 différences de séquence neutres pour la plupart. La connaissance de cette variabilité a des conséquences majeures sur l'avenir de la médecine de prédiction. D'autre part, la connaissance des invariants génétiques, si elle donne accès à la structure primaire des protéines, ne permet d'inférer leur fonction que par analogie avec des protéines connues. Supposant la « traduction » de la structure primaire en organisations fonctionnelles connues (protéome), il reste un travail considérable à réaliser : celui de comprendre comment à partir d'une séquence linéaire de bases d'ADN s'organise la structure tridimensionnelle du corps (coordonnées cartésiennes) et, bien entendu, celle du cerveau. Les modèles de morphogénèse doivent rendre compte d'un double paradoxe : la parcimonie de l'information génétique disponible pour coder l'organisation du cerveau ainsi que la non linéarité évolutive de la complexité anatomique et de l'organisation du matériel génétique. Des processus d'épigenèse par régulation différentielle d'expression génique dans le temps et dans l'espace permettent d'envisager comment de tels processus morphogénétiques (lecture de gradient, métamérisation, formation de la plaque neurale et du tube nerveux...) ont pu se développer sur la base d'interactions moléculaires, par exemple entre facteurs de transcription, s'accompagnant de mécanismes d'autocatalyse locale et d'inhibition à longue distance (Kerszberg & Changeux). Ces processus d'épigenèse morphogénétique se complètent de phénomènes d'épigenèse connexionnelle par stabilisation sélective de synapses qui feront l'objet du cours de l'an 2000. La mise en correspondance du génotype avec le phénotype neural ne peut être simple : elle constitue un programme de recherche fondamental pour les décennies à venir.

Environ 4 200 pathologies d'origine monogénique ont été répertoriées, dont une importante fraction affecte le système nerveux. Les progrès simultanés de la génétique humaine et de la psychologie cognitive permettent, de ce fait, d'accéder à une analyse objective des relations entre « nature et culture ». Des tests cognitifs spécifiques (aptitudes verbales, aptitudes spatiales) offrent une meilleure définition du phénotype dans la comparaison des aptitudes de paires de jumeaux monozygotiques et dizygotiques comme celles des enfants adoptés avec leurs parents biologiques et leurs parents d'adoption. Les corrélations sont systématiquement plus élevées entre vrais jumeaux qu'entre faux jumeaux (70 vs 40 % pour les aptitudes verbales et 60 vs 35 % pour les aptitudes spatiales) et celles-ci persistent de l'enfant au vieillard (McLean & Berg). Chez les enfants adoptés, la ressemblance est systématiquement plus élevée avec les parents biologiques qu'avec les parents adoptifs, et cette ressemblance se développe avec l'âge (Plomin & de Fries). Elle devient maximale entre 14 et 16 ans.

Les dyslexies sont des troubles du développement de l'enfant qui se manifestent par des difficultés spécifiques d'apprentissage de la lecture, alors que l'intelligence est normale et l'environnement socioculturel satisfaisant. La classification des

dyslexies génétiques recoupe celle des troubles neurologiques lésionnels (phonologiques, orthographiques...). Leur analyse génétique (comparaison de jumeaux, arbres généalogiques...) s'accorde avec un modèle multigénique de trait quantitatif. La recherche de liaisons avec des marqueurs chromosomiques neutres révèle l'importance de locus qui coségrègent, l'un avec le chromosome 6p 213, l'autre avec le chromosome 15 (Fischer, Gayan). Les gènes concernés ne sont pas identifiés. L'étude génétique des dyslexies ne fait que commencer.

VIII. LES CIRCUITS DE L'ÉCRITURE

A) Variabilité de l'organisation anatomique du cerveau de l'homme

La conception innéiste extrême d'un déterminisme génétique total de l'organisation cérébrale, comme elle est parfois défendue, devrait, par principe, s'accompagner d'une reproductibilité parfaite de l'anatomie cérébrale chez des individus génétiquement identiques. Notons d'abord que dans une population génétiquement hétérogène, il existe une remarquable variabilité individuelle de la topologie des aires de Brodmann notée, sur la base de mesures cytoarchitectoniques, par exemple au niveau des aires frontales 9 et 46 (Rajkowska & Goldman-Rakic). Cette variabilité a été confirmée par imagerie en résonance magnétique fonctionnelle. Le contour des aires visuelles activées avec des stimuli visuels adéquats révèle, après normalisation de la taille (sur 11 sujets de 18 à 35 ans), une déviation standard moyenne de l'ordre de 0,49 cm. Mais, fait remarquable, une variabilité importante persiste entre jumeaux monozygotes pour les aires du langage. Steinmetz et collaborateurs ont choisi 10 paires de jumeaux monozygotes avec une préférence manuelle concordante et 10 paires discordantes (un droitier, l'autre gaucher). Le résultat est que tous les droitiers concordants ou discordants présentent en commun une même asymétrie du *planum temporale* gauche, alors que tous les gauchers (discordants) ne montrent pas d'asymétrie. Il existe donc une variabilité « épigénétique » de la topologie des aires corticales entre jumeaux monozygotes due, vraisemblablement, à un clivage variable du blastocyste aux premières étapes du développement embryonnaire.

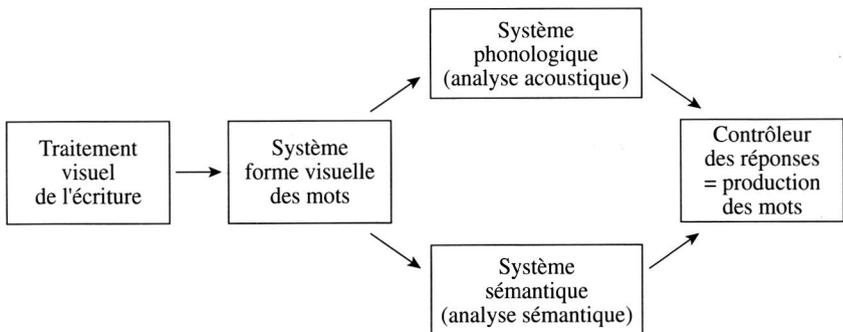
B) Neuropsychologie de l'écriture

1) Depuis Broca et la présentation du cas Leborgne le 18 Avril 1861 devant la Société d'anthropologie, on sait que des lésions de la partie moyenne du lobe frontal gauche entraînent des troubles de la parole, ou aphasies. En 1892, Déjerine découvre l'*alexie*, ou cécité verbale *pure*. Celle-ci se manifeste par de sévères difficultés de lecture sans troubles de l'écriture ou agraphie. Le patient parvient à écrire mais ne peut se relire. La lésion affecte le faisceau de substance blanche « reliant le pli courbe gauche à la zone visuelle générale ». Déjerine en conclut qu'il existe « un *centre* des images visuelles des mots ». Comme il existe des alexies *avec* agraphie, il postule que ce centre est *commun* à l'écriture et à la lecture, mais que l'accès à celui-ci à partir des voies visuelles peut être altéré sélectivement, donnant l'*alexie pure*. Les recherches récentes révèlent une

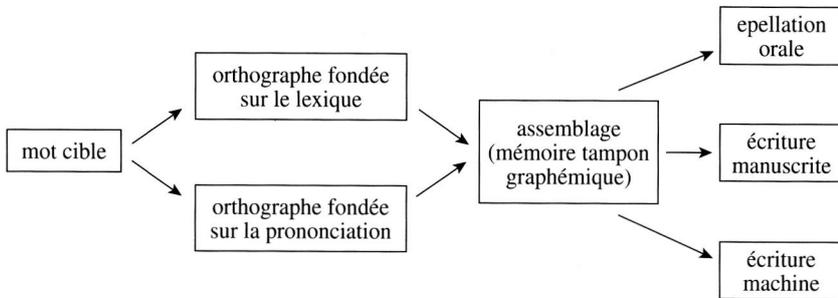
complexité plus grande des voies de la lecture et conduisent à l'abandon de ce modèle trop rudimentaire.

2) Les *alexies périphériques* résultent de l'altération du traitement visuel des mots. Par exemple, les *alexies avec épellation*, qui n'entraînent pas d'agraphie et résultent de lésions pariéto-temporales gauches, s'accompagnent de perturbations graves de la lecture : le patient ne peut plus lire les mots *que* lettre par lettre avec épellation à haute voix. Le temps mis à lire un mot est directement proportionnel au nombre de lettres. Il s'agit d'une altération sélective de l'entrée du système de lecture avant la divergence phonologique-sémantique. La lésion affecterait un « système de la forme visuelle des mots » (Shallice). Elle révèle un processus neural commun aux systèmes d'écritures alphabétiques et idéographiques qui engage un traitement « global » de la forme des mots. Dans l'un et l'autre cas, la lecture ferait usage d'un lexique de formes visuelles, mémorisé au cours de l'apprentissage de la lecture. D'autres types d'alexies périphériques se manifestent, par exemple, par des erreurs systématiques, soit du début, soit de la fin des mots (alexies par négligence) ou encore par une difficulté à lire des lignes de mots alors que la lecture des mot isolés est correcte (alexies intentionnelles).

3) Les *alexies centrales* affectent les étapes de traitement *postérieurs* à l'analyse visuelle des mots écrits. Marshall et Newcombe (1973) ont distingué deux types de dyslexie ou d'alexie centrale : a) les *dyslexies de surface* entraînent des déficits sélectifs de la lecture de mots irréguliers (paon, chœur, yacht, lichen ...) alors que la lecture des mots réguliers est correcte ; les lésions (temporo-pariétales) causent un déficit dans la mise en correspondance graphisme/phonème ; un cas extrême d'alexie phonologique a été observé pour la première fois par Beauvois et Derouesné qui porte sélectivement sur la lecture des non-mots (qui ne font pas partie du lexique visuel) ou sur celle des mots grammaticaux (et, si, pour, ...) ; b) les *dyslexies profondes ou sémantiques* se manifestent par des déficits sélectifs de la lecture des mots en relation avec leur contenu de sens : par exemple, d'un patient à l'autre, les lésions (temporo-pariétales et/ou frontales) s'accompagnent d'un déficit, soit de la lecture des mots abstraits, soit de la lecture des mots concrets. Le modèle qui rend compte de l'ensemble de ces observations engage deux voies parallèles :



4) Comme il existe des alexies sans agraphies, on rencontre des *agraphies sans alexies*. Certaines lésions discrètes affectent la référence au lexique mental mémorisé qui nous fait écrire correctement les mots exceptionnels (déjà mentionnés), d'autres altèrent la transcription des non-mots, d'autres encore l'assemblage des lettres en mots. Il existe des agraphies apraxiques qui portent atteinte à la production volontaire de gestes, d'autres qui altèrent la sélection de la forme des lettres (majuscule, minuscule), d'autres enfin qui s'accompagnent d'erreurs d'orientation, d'espacement Là encore deux voies parallèles ont été suggérées :



5) Le Japonais, nous le savons, possède deux principaux systèmes d'écriture : le Kanji à base d'idéogrammes chinois et les deux Kana de 71 syllabogrammes. Les enfants apprennent le Kana à l'école avant 6 ans ; entre 6 et 15 ans, les adolescents mémorisent environ 2 000 caractères Kanji (sur les 40 000 du dictionnaire). Dès 1900, le neurologue japonais K. Miura décrit un patient alexique et agraphique en Kana qui a conservé l'usage du Kanji. Iwata (1984) distingue trois conditions pathologiques : *l'alexie pure pour le Kanji et le Kana* (lésions du lobe occipital gauche), *l'alexie pour le Kana mais pas pour le Kanji*, mais avec agraphie pour le Kanji et le Kana (lésion de la circonvolution angulaire gauche), *l'alexie et l'agraphie pour le Kanji*, sans effet sur l'usage du Kana (lésion du lobe temporal gauche). Pour rendre compte de ces résultats, Iwata propose que deux voies distinctes interviennent dans la lecture du japonais : *dorsale* pour le Kana, *ventrale* pour le Kanji.

6) Les *illettrés* possèdent un cerveau dont l'organisation connexionnelle diffère sensiblement de celui des adultes ayant appris à lire et à écrire dans leur enfance. Castro Caldas (Portugal) et Ingvar (Suède) ont utilisé la caméra à positons pour comparer le débit sanguin régional à l'aide de [¹⁵O] butanol de 12 femmes (63-65 ans) du même milieu socioculturel, de mêmes aptitudes cognitives, mais les unes illettrées, les autres sachant lire et écrire. On savait déjà que les sujets illettrés présentaient des difficultés sélectives à répéter, de mémoire, les *non-mots* inclus dans une liste de mots usuels. Dans les conditions expérimentales où les sujets répètent des mots/pseudomots, s'observe une dominance pariétale inféro-temporale gauche pour les sujets scolarisés/illettrés. La différence pseudo mots/mots révèle une activation du cortex fronto-operculaire et de l'insula antérieure droite, ainsi que du cortex cingulaire antérieur gauche pour des sujets scolarisés/

illettrés. L'apprentissage de la lecture s'accompagne de la stabilisation de circuits cérébraux qui interviennent dans le traitement phonologique de mots nouveaux. Il existe donc des interactions importantes entre les circuits du langage écrit et ceux du langage oral et l'acquisition du langage écrit modifie de manière significative ces interactions.

7) *L'imagerie fonctionnelle de la lecture* révèle, de manière encore très préliminaire, une contribution différentielle d'aires corticales dans : 1) l'analyse de la forme des mots (aires visuelles primaires et secondaires) ; 2) le codage phonologique [aire préfrontale gauche de Broca (pseudo mots) et lobe temporal supérieur gauche (rimes et mots visuels, articulation phonologique)] ; 3) les tâches sémantiques [cortex préfrontal antéropostérieur gauche, cingulaire antérieur...]. Il existe donc plusieurs formes de *plasticité* des circuits cérébraux associés à la lecture dans des domaines de temps très variés : attention (msec), pratique (sec, min), apprentissage (min. jours), règles (semaines, mois), développement (mois, années). Ils seront examinés à l'occasion du cours de l'an 2000.

J.-P. C.

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

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

I.A. Phylogénie moléculaire des gènes de la famille du récepteur nicotinique et banque de données sur les récepteurs canaux (Le Novère & Changeux, 1999).

La banque de données sur les récepteurs canaux (Le Novère & Changeux, 1999) a pour origine l'analyse de l'histoire évolutive des sous-unités du récepteur nicotinique, mais inclut en plus de cette famille, les données relatives aux récepteurs 5HT₃, GABA_A et GABA_C, aux récepteurs de la glycine, et à quelques récepteurs anioniques du glutamate. La banque inclut également les récepteurs cationiques du glutamate et les récepteurs canaux sensibles à l'ATP. L'ensemble des séquences constitue une banque de données du laboratoire de Neurobiologie Moléculaire, qui a été placée sur un site web à la fin de l'année 1995, et est constamment réactualisé. L'adresse de cette banque de données est : Ligand-gated Ion Channel DataBase <http://www.pasteur.fr/units/neurobiomol/LGIC.html>. Elle comprend 212 entrées différentes en vO.1 (98.06) avec alignements et informations phylogénétiques.

I.B. Structure et propriétés du canal ionique : déterminants structuraux de la sélectivité ionique du récepteur neuronal $\alpha 7$ [Collaboration avec D. et S. Bertrand, Centre Médical Universitaire, Genève] (Corringer, J.L., Bertrand, S., Galzi, J.L., Devillers-Thiéry, A., Changeux, J.P ; & Bertrand, D. 1999)

Dans un travail précédent (Galzi et coll. 1992), trois mutations dans (ou au voisinage) du segment transmembranaire M2, précisément E237A, V251T et l'insertion de la proline P236', ont été trouvées suffisantes pour convertir la sélectivité ionique du canal du récepteur $\alpha 7$ de cationique à anionique. Une analyse systématique d'environ 80 mutations effectuées par la suite a révélé que : 1) le triple mutant montre des ouvertures spontanées de canaux ioniques (voir Bertrand et coll. 1997) qui sont bloqués par l'antagoniste compétitif méthyllycconitine et possède la même sélectivité ionique que les courants évoqués par l'acétylcholine ; 2) la mutagenèse systématique à la position 251 dans la région équatoriale de M2 (en même temps que les mutations E237A et P236') montre que des résidus hydrophiles sont requis pour obtenir un canal fonctionnel, quel que soit le signe de leur charge (H,D) ; 3) à l'extrémité NH₂- terminale de M2, la proline additionnelle, lorsqu'elle est insérée entre les positions 234 et 237, confère systématiquement un canal anionique ; par contre, l'insertion de la proline avant la position 234 donne un canal cationique et après la position 237, un récepteur non fonctionnel ; d'autre part l'insertion d'une alanine à la place d'une proline donne un récepteur fonctionnel seulement lorsque cette permutation est effectuée à la position 236 ; ces données suggèrent que la réorganisation conformationnelle qui résulte de l'insertion de proline ne se propage pas au-delà du segment 234-237 et que la conformation de la boucle 234-237 est critique pour le changement de sélectivité ionique ; 4) dans cette région, aucun résidu chargé ne contribue à la translocation ionique dans les canaux anioniques tandis qu'une charge négative est requise dans le cas des canaux cationiques. Dans l'ensemble, ces données suggèrent une contribution critique de la boucle 234-237 au filtre de sélectivité ionique du récepteur nicotinique (Corringer et coll. 1999).

II. COMPARTIMENTATION SOUS-NEURALE DE L'EXPRESSION DES GÈNES DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DU MUSCLE SQUELETTIQUE

II.A. Rôle de l'organe cible dans la détermination de la susceptibilité à la myasthénie expérimentale [Collaboration avec M. De Baets, laboratoire de neurologie, Université de Maastricht (Hollande) et Sonia Berrih-Aknin, CNRS, URA 1159, Hôpital Marie Lannelongue] (Hoedemaekers, A., Bessereau, J.L., Graus, Y., Guyon, T., Changeux, J.P., Berrih-Aknin, S., Van Breda Vriesman, P. & de Baets, M.H., 1998).

L'injection d'anticorps anti-récepteurs dans une expérience de myasthénie expérimentale par transfert entraîne chez les rats adultes un accroissement de la

dégradation du récepteur de l'acétylcholine et une synthèse accrue de l'ARNm codant pour la sous-unité- α . Le transfert passif de l'anticorps mAb35 dirigé contre la principale région immunogénique (MIR) chez les rats âgés n'entraîne pas de signe clinique de la maladie et ne s'accompagne pas de perte du récepteur de l'acétylcholine. La différence de susceptibilité observée entre rats âgés et rats adultes dans l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine a été analysée. Chez les rats âgés résistants, le transfert d'anticorps n'entraîne pas, *in vivo*, d'accroissement de la quantité de messagers codant pour la sous-unité α et la vitesse de dégradation de la protéine réceptrice ne change pas, à la différence des rats adultes qui y sont sensibles. L'ensemble de ces résultats démontre que la résistance de la protéine réceptrice à la dégradation rend compte de la résistance au transfert passif d'anticorps chez les rats âgés.

II.B. Le promoteur de la sous-unité- $\alpha 1$ du récepteur nicotinique confère une expression intrathymique de la β -galactosidase dans les souris transgéniques [Collaboration avec S. Berrih-Aknin, CNRS, URA 1159, Hôpital Marie Lannelongue] (Salmon, A.M., Bruand, C., Cardona, A., Changeux, J.P. & Berrih-Aknin, S., 1998)

La *myasthenia gravis* est une maladie auto-immune, ciblée, sur le récepteur de l'acétylcholine du muscle squelettique. Bien que l'auto-antigène soit présent dans le thymus, il n'est pas toléré par les patients myasthéniques. De plus, la nature des cellules qui portent l'auto-antigène est encore controversée. Afin d'aborder ces questions, nous avons utilisé deux lignées distinctes de souris transgéniques développées dans ce laboratoire (Klarsfeld et coll. 1991 ; Salmon et coll. 1998). Dans une lignée (Tg1) le gène rapporteur, la β -galactosidase, était sous le contrôle d'un fragment du promoteur du gène codant pour la sous-unité- $\alpha 1$ de 842-pb, dans l'autre (Tg2), la longueur du promoteur α était de 3 300-pb. En plus de l'expression déjà reconnue dans les cellules musculaires (Klarsfeld et coll. 1991 ; Salmon et coll. 1992), une expression au niveau du thymus a été observée dans les deux lignées de souris, principalement au niveau des cellules myoïdes dans Tg1 et dans les cellules myoïdes et épithéliales dans Tg2 (Salmon et coll. 1998). Après stimulation par la β -galactosidase, les souris Tg1 ont produit des anticorps anti- β -gal Th2-dépendants, tandis que les souris Tg2 ne donnaient pas de réponse. Par contre, en mesurant la prolifération cellulaire, les deux lignées Tg1 et Tg2 ne répondaient pas à la β -galactosidase. Les cellules issues des souris Tg1 produisaient des cytokines Th2 dépendantes, tandis que les cellules provenant de souris Tg2 n'en produisaient pas en réponse à la β -galactosidase. Ces données indiquent que le niveau d'expression dans les souris Tg1 pouvait être suffisant pour induire la tolérance des cellules Th1, mais pas des cellules Th2, tandis que les deux populations seraient tolérantes dans les souris Tg2. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse que l'expression du récepteur de l'acétylcholine n'est pas suffisamment abondante dans le thymus des patients myasthéniques pour induire une tolérance complète (Salmon et coll. 1998).

III. RÉCEPTEURS NICOTINIQUES CENTRAUX : RÉGULATION D'EXPRESSION GÉNÉRIQUE ET RÔLE DANS LES FONCTIONS SUPÉRIEURES DU CERVEAU

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

III.2. Identification de 4 types de récepteurs nicotiniques cérébraux à l'aide de souris mutantes $\beta 2^{-/-}$ [Collaboration avec M. Zoli, Département des Sciences Biomédicales de l'Université de Modène et M.R. Picciotto, Département de Psychiatrie, École de Médecine de l'Université de Yale, New Haven, Connecticut, USA] (Zoli, M., Léna, C., Picciotto, M.R. & Changeux, J.P., 1998).

Bien que la distribution d'expression des sous-unités du récepteur nicotinique dans le cerveau soit relativement bien connue, la composition en sous-unités des protéines réceptrices fonctionnelles présentes dans les diverses structures cérébrales reste à préciser. Les souris $\beta 2^{-/-}$ (Picciotto et coll. 1995) ont été utilisées dans des études d'autoradiographie et de patch-clamp sur des tranches fines de cerveau pour révéler des catégories sous-jacentes de récepteurs nicotiniques. Quatre types distincts de récepteurs ont été identifiés qui reprennent et développent une classification existante (Alkondon et Albuquerque, 1993) : *Type 1*, les récepteurs de ce type lient l' α -bungarotoxine et ne sont pas modifiés chez les souris

mutantes $\beta 2^{-/-}$; ils contiennent la sous-unité $\alpha 7$. *Type 2*, les récepteurs nicotiques de ce type disparaissent chez les mutants $\beta 2^{-/-}$ et contiennent donc la sous-unité $\beta 2$; ils lient les agonistes nicotiques avec une haute affinité, (mais pas l' α -bungarotoxine) et la nicotine mieux que la cytosine dans les expériences d'électrophysiologie ; ils sont présents dans la plupart des régions du cerveau et comprennent, avec $\beta 2$ la sous-unité $\alpha 4$ et, éventuellement, d'autres sous-unités α dans des régions variées du cerveau. *Type 3*, ces récepteurs lient l'épipatidine avec haute affinité (dans des expériences de liaison à l'équilibre) et l'épipatidine est aussi efficace que la nicotine dans les expériences d'électrophysiologie ; leur distribution n'est pas modifiée chez les souris $\beta 2^{-/-}$, ce qui suggère une composition en sous-unités [$\alpha 3 \beta 4$]. *Type 4*, ces récepteurs lient la cytosine et l'épipatidine avec une haute affinité dans les expériences de liaison à l'équilibre et cette liaison persiste chez les souris $\beta 2^{-/-}$; la cytosine a une efficacité égale à celle de la nicotine dans les expériences d'électrophysiologie ; ces récepteurs, vraisemblablement de composition [$\alpha 4 \beta 3$], montrent une désensibilisation plus rapide que les récepteurs de *Type 3* aux concentrations élevées de nicotine. En conclusion, les souris mutantes chez lesquelles il manque des sous-unités particulières du récepteur de l'acétylcholine permettent une dissection efficace des récepteurs nicotiques fonctionnels qui mérite d'être poursuivie (Zoli et coll. 1998).

III.3. Localisation ultra-structurale de la sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique neuronal dans la substantia nigra du rat [Collaboration avec A. Fairén, Institut Cajal, Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique, Madrid, O. P. Ottersen et E. Rinvik, Département d'Anatomie, Institut des Sciences Médicales Fondamentales, Université d'Oslo] (Arroyo-Jimenez, M.M., Bourgeois, J.P., Marubio, L., Le Sourd, A.M., Ottersen, O.P., Rinvik, E., Fairén, A. & Changeux, J.P., 1999)

La distribution de la sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique neuronal dans le cerveau de rat a été examinée par microscopie optique et électronique en utilisant un marquage immunohistochimique (Arroyo-Jimenez et coll. 1999). Dans ce travail, nous démontrons la spécificité d'un anticorps polyclonal obtenu chez le rat contre la sous-unité $\alpha 4$, à la fois sur des homogénats de tissu et sur des sections de cerveau. La caractérisation de cet anticorps a engagé : 1) des gels Western d'homogénats de cerveau de rat et d'extraits membranaires de cellules qui avaient été transfectées par diverses combinaisons de sous-unités nicotiques neuronales et 2) l'immunohistochimie utilisant des cellules transfectées et du tissu de cerveau de rat.

En microscopie optique, l'immunoréactivité de type $\alpha 4$ (LI) est très largement distribuée dans le cerveau de rat et se recouvre la distribution des transcrits de la sous-unité $\alpha 4$ observée précédemment par hybridation *in situ*. Un marquage immunohistochimique important a été détecté dans les noyaux dopaminergiques mésencéphaliques. Le récepteur dans cette région est supposé être responsable de la modulation de la transmission dopaminergique. L'identité du neurotransmetteur des neurones marqués pour la sous-unité $\alpha 4$ dans la *pars compacta* de la

substantia nigra (SNpc) et dans l'aire tegmentale ventrale a été confirmée en étudiant la co-localisation de la sous-unité $\alpha 4$ et de la tyrosine hydroxylase par microscopie confocale. Les expériences de double marquage impliquent, sans ambiguïté, que l'immunoréactivité $\alpha 4$ LI est présente dans les neurones dopaminergiques.

En microscopie électronique, les neurones de la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) montrent une immunoréactivité $\alpha 4$ LI en association avec une minorité des densités postsynaptiques. Même si ces synapses sont peu fréquents, cela suggère que la sous-unité $\alpha 4$ peut être un composant de récepteur nicotinique fonctionnel engagé dans une transmission synaptique standard entre neurones cholinergiques du mésoencéphale et neurones dopaminergiques.

III.4. Implication de la sous-unité $\alpha 6$ du récepteur nicotinique neuronal dans la locomotion suscitée par la nicotine et démontrée par l'infusion d'oligonucléotide antisens in vivo [Collaboration avec M. Zoli et R. Ferrari, Département des Sciences Biomédicales de l'Université de Modène, E. Merlo Pich de Glaxo Wellcome, Verone et M.R. Picciotto, Département de Psychiatrie, École de Médecine de l'Université de Yale, New Haven] (Le Novère, N., Zoli, M., Léna, C., Picciotto, M.R., Merlo Pich, E. & Changeux, J.P., 1999)

L'accroissement de locomotion dans un environnement familier est un des effets de la nicotine les mieux documentés qui fassent intervenir les systèmes dopaminergiques mésotélencéphaliques. La sous-unité $\alpha 6$, du récepteur nicotinique neuronal est la plus exprimée des sous-unités nicotiniques dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale. Afin d'examiner le rôle fonctionnel de cette sous-unité, son expression a été inhibée *in vivo* en utilisant des oligonucléotides antisens. Les traitements *in vitro* de cultures de neurones mésencéphaliques embryonnaires ont démontré, au préalable, que les oligonucléotides antisens $\alpha 6$ provoquent une diminution marquée du niveau de la sous-unité protéique $\alpha 6$. *In vivo*, une semaine d'infusion d'oligonucléotides antisens $\alpha 6$ par une mini pompe osmotique réduit l'effet de la nicotine sur l'activité locomotrice dans un environnement familier de 70 %. Ces données sont en accord avec la notion que les effets de la nicotine sur le système dopaminergique engage des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha 6$.

III.5. Accroissement de la neurodégénération au cours du vieillissement de souris déficientes en récepteur de haute affinité pour la nicotine [Collaboration avec M. Zoli, Département des Sciences Biomédicales de l'Université de Modène et M.R. Picciotto, Département de Psychiatrie, École de Médecine de l'Université de Yale, New Haven] (Zoli, M., Picciotto, M.R., Ferrari, R., Cocchi, D. et Changeux, J.P., 1999)

Nous avons examiné (Zoli et coll. 1999) les paramètres neuroanatomiques, biochimiques et endocrines ainsi que l'apprentissage spatial chez les souris ho-

mozygotes déficientes en sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique neuronal au cours du vieillissement. Les souris $\beta 2^{-/}$ de 24 mois montrent des altérations spécifiques dans des régions précises du cortex cérébral : une hypotrophie néocorticale générale, une perte de neurones pyramidaux hippocampiques, une astro et micro-gliose et une augmentation du niveau de corticostérone sérique. Alors que les souris adultes mutantes $\beta 2^{-/}$ et les animaux contrôles $\beta 2^{+/+}$ réussissent le test de la piscine de Morris, des souris mutantes $\beta 2^{-/}$ âgées de 22 à 24 mois montrent des déficits significatifs dans l'apprentissage spatial. Ces données suggèrent que la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique neuronal contribue, à la fois, à la survie des neurones et à la maintenance des capacités cognitives au cours du vieillissement. Les souris $\beta 2^{-/}$ peuvent donc servir de modèle animal des processus dégénératifs et des déficits cognitifs qui accompagnent le vieillissement physiologique et la maladie d'Alzheimer, en particulier ceux associés au dysfonctionnement du système cholinergique (Zoli et coll. 1999).

III.6. Réduction de l'effet antinociceptif de la nicotine chez des souris dépourvues des sous-unités neuronales $\alpha 4^{-/}$ et $\beta 2^{-/}$ (Marubio, L.M., Arroyo-Jimenez, M.M., Cordero-Erausquin, M., Léna, C., Le Novère, N., de Kerchove d'Exaerde, A., Huchet, M., Damaj, I. et Changeux, J.P., 1999)

Il est connu de longue date que la nicotine exerce un effet antinociceptif (Davis et coll. 1932 ; Sahley et coll. 1979 ; Tripathi et coll. 1982) en interagissant avec un ou plusieurs sous-types de récepteurs nicotiques neuronaux qui se trouvent présents sur les voies de la douleur. Afin d'identifier les sous-unités particulières qui interviennent dans ce processus, nous avons construit, dans ce laboratoire, des souris « knock-out » dépourvues des sous-unités $\alpha 4$ du récepteur nicotinique neuronal par recombinaison homologue. Ces souris $\alpha 4^{-/}$ ont été comparées aux souris mutantes chez lesquelles la sous-unité $\beta 2$ manque et que nous avons également produites dans ce laboratoire (Picciotto et coll. 1995, 1998). On observe que les souris homozygotes $\alpha 4^{-/}$ n'expriment plus les sites de liaison de haute affinité de la nicotine et de l'épipatidine dans le cerveau. De plus, les deux types de souris mutantes $\alpha 4^{-/}$ et $\beta 2^{-/}$ montrent une réduction de l'effet antinociceptif de la nicotine mesuré avec le test de la plaque chaude (« hot plate ») ainsi qu'une sensibilité diminuée à la nicotine dans le test du déplacement de la queue (« tail flick »). Les enregistrements de patch-clamp effectués sur tranche de cerveau révèlent, de plus, que les neurones du *raphe magnus* et du thalamus ne répondent plus à la nicotine. La sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique est donc associée à la sous-unité $\beta 2$ pour composer un récepteur hétérooligomérique [$\alpha 4\beta 2$] qui joue un rôle critique dans l'antinociception par la nicotine. Ces résultats offrent de nouvelles perspectives dans la conception et le développement de médicaments analgésiques différents des opiacés.

III.7. Analyse du promoteur du gène codant pour la sous-unité neuronale $\alpha 4$ du récepteur de l'acétylcholine : méthylation, expression du transgène (Watanabe, H., Zoli, M. & Changeux, J.P., 1998)

La régulation d'expression du gène codant pour la sous-unité $\alpha 4$ dans la souris a commencé par le clonage et la caractérisation de l'ADN génomique du gène $\alpha 4$. Le site de l'initiation de la transcription a été cartographié par extension d'amorce et protection à la Rnase et localisé à environ 250 pb en amont de l'ATG initiatrice. La région flanquante en 5' du gène $\alpha 4$ ne révèle pas de boîte TATA typique, mais des séquences riches en GC ont été trouvées à proximité du site d'initiation. 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 était peu ou pas méthylé. Pour caractériser les éléments actifs en *cis* qui règlent l'expression de la transcription du gène $\alpha 4$, des lignées de souris transgéniques ont été produites qui contiennent des fragments du gène $\alpha 4$ fusionné au gène reporteur bactérien lacZ. Un fragment d'ADN de 11,5 kb contenant 9 kb en amont du site d'initiation de la transcription, ainsi que le premier intron a été trouvé suffisant pour conférer une distribution d'expression qui coïncide assez bien avec la distribution d'expression du gène endogène aux premiers stades du développement embryonnaire. Cela suggère que les éléments nécessaires à l'expression du gène $\alpha 4$ sont localisés dans cette région. Un fragment d'ADN contenant 1,8 kb de séquence amont et le premier intron sont suffisants pour entraîner l'expression du gène lacZ dans un ensemble limité de cellules exprimant $\alpha 4$, alors qu'une séquence amont de 1,8 kb ne suffisait pas, à elle-seule, pour provoquer une expression significative. Ces résultats montrent que, à la fois les séquences flanquantes en amont et des séquences introniques sont importantes pour l'expression cellulaire-spécifique du gène $\alpha 4$.

III.8. Modulation de l'analgésie morphinique chez la souris mutante α CGRP (Salmon, AM., Damaj, I., Sekine, S., Picciotto, M.R., Marubio, L. & Changeux, J.P., 1999)

Une lignée de souris mutantes homozygotes CGRP^{-/-} a été produite par l'inactivation ciblée de l'exon 5 du gène calcitonin/ α CGRP par recombinaison homologe (Salmon et coll. 1999). La souris mutante est dépourvue d'ARN messager pour l' α CGRP. D'autre part, l'immunoréactivité CGRP a presque complètement disparu de la moëlle épinière et n'est pas du tout observée dans les ganglions spinaux et dans les synapses musculaires. Cependant, les jonctions neuromusculaires sont encore détectées par coloration de l'acétylcholinestérase. Le comportement antinociceptif a été étudié par le déplacement de la queue (tail flick) et le test de la plaque chaude (hot plate) qui n'ont pas été trouvés différents chez la souris mutante et sauvage, sauf en présence de morphine. De manière paradoxale, l'analgésie morphinique a été trouvée réduite chez les souris mutantes comparées au contrôle, dans le test du déplacement de la queue, mais pas dans le test de la plaque chaude. Il semble donc que l' α CGRP module d'une manière différentielle les voies opiacées de la douleur.

IV. MODÈLES DE FONCTIONS COGNITIVES

IV.1. Un modèle neuronal de l'espace de travail global dans les tâches cognitives demandant un effort [Collaboration avec S. Dehaene, Unité 334 de l'INSERM, Hôpital Frédéric Joliot du CEA] (Dehaene, S., Kerszberg, M. & Changeux, J.P., 1998)

Un modèle hypothétique minimal est proposé (Dehaene et coll. 1998) pour les processus cérébraux qui interviennent dans les tâches cognitives demandant un effort. Deux espaces computationnels principaux sont distingués : un espace de travail global unique composé de neurones distribués richement interconnectés avec des axones longs (dont les somas se trouvent principalement dans les couches 2 et 3 des cortex associatifs) et un ensemble de processeurs spécialisés et modulaires intervenant dans la perception, la motricité, la mémoire, l'évaluation et l'attention. Les neurones de l'espace de travail sont mobilisés dans les tâches multimodales qui demandent un effort et pour lesquelles les processeurs spécialisés ne suffisent pas. Ils mobilisent d'une manière sélective (ou suppriment) à l'aide de connexions descendantes, la contribution de neurones spécifiques de ces processeurs spécialisés. Lors de la performance d'une tâche cognitive, les neurones de l'espace de travail deviennent spontanément co-actifs et forment des distributions discrètes, mais variables, dans l'espace et dans le temps qui sont modulées par les signaux de vigilance et les signaux de récompense. Une simulation sur ordinateur de la tâche de Stroop montre que l'activation des neurones de l'espace de travail s'accroît lors de l'acquisition d'une tâche nouvelle pendant son exécution qui demande un effort et après la capture d'erreurs. Le modèle formel conduit à un certain nombre de prédictions expérimentales d'imagerie cérébrale. En particulier, il rend compte de l'activation spatio-temporelle du cortex préfrontal dorso-latéral et du cortex cingulaire antérieur.

PUBLICATIONS

1998 (fin)

Articles

— 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.* 287, 648-657.

— Role of the target organ in determining susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis. HOEDEMAEKERS, A., BESSEREAU, J.L., GRAUS, Y., GUYON, T., CHANGEUX, J.P., BERRIH-AKNIN, S., VAN BREDA VRIESMAN, P. & DE BAETS, M.H. *J. Biol. Chem.* 273, 12786-12793.

— A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. DEHAENE, S., KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95, 14529-14534.

Revues

— Allosteric receptor after 30 years. CHANGEUX, J.P. & EDELSTEIN, S. Neuron 21, 959-980.

— Plasticité cérébrale et apprentissage. CHANGEUX, J.P. Pour la Science, 254, 86-92.

— La nature et la règle. CHANGEUX, J.P. & RICŒUR, P. Éditions Odile Jacob.

— Réflexions d'un neurobiologiste sur les origines de l'éthique. CHANGEUX, J.P. C.R. Soc. Biol. 192, 1041-1049.

1999

Articles

— Improved secondary structure predictions for a nicotinic receptor subunit : Incorporation of solvent accessibility and experimental data into a two-dimensional representation. LE NOVERE, N., CORRINGER, P.J. & CHANGEUX, J.P. Biophysical J. 76, 2329-2345.

— The ligand gated ion channel database. LE NOVERE, N. & CHANGEUX, J.P. Nucleic Acids Res. 27, 340-342.

— — Mutational analysis of the charge selectivity filter of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. CORRINGER, P.J., BERTRAND, S., GALZI, J.L., DEVILLERS-THIERY, A., CHANGEUX, J.P. & DANIEL BERTRAND. Neuron 22, 831-843.

— Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. MARUBIO, L.M., ARROYO-JIMENEZ, M.M., CORDERO-ERAUSQUIN, M., LENA, C., LE NOVERE, N., DE KERCHOVE D'EXAERDE, A., HUCHET, M., DAMAJ, I. & CHANGEUX, J.P. Nature 398, 805-810.

— Increased neurodegeneration during ageing in mice lacking high-affinity nicotine receptors. ZOLI, M., PICCIOTTO, M., FERRARI, R., COCCHI, D. & CHANGEUX, J.P. EMBO J. 18, 1235-1244.

— Two pharmacologically distinct components of nicotinic receptor-mediated rubidium efflux in mouse brain require the $\beta 2$ subunit. MARKS, M.J., WHITEAKER, P., CALCATERRA, J., STITZEL, J.A., BULLOCK, A.E., GRADY, S.R., PICCIOTTO, M.R., CHANGEUX, J.P. & COLLINS, A.C. J. Pharmacol. Exp. Ther. 289, 1090-1103.

— Involvement of $\alpha 6$ nicotinic receptor subunit in nicotine-elicited locomotion, demonstrated by *in vivo* antisense oligonucleotides infusion. LE NOVERE, N., ZOLI, M., LENA, C., FERRARI, R., PICCIOTTO, M.R., MERLO-PICH, E. & CHANGEUX, J.P. NeuroReport 10, 2497-2501.

— Ultrastructural localization of the $\alpha 4$ -subunit of the neuronal acetylcholine nicotinic receptor in the rat *substantia nigra*. ARROYO-JIMENEZ, M.M., BOURGEOIS, J.P., MARUBIO, L., LE SOURD, A.M., OTTERSEN, O., RINVIK, E., FAIREN, A. & CHANGEUX, J.P. *J. Neurosci.* 19, 6475-6487.

— Modulation of morphine analgesia in α -CGRP mutant mice. SALMON, A.M., DAMAJ, I., SEKINE, S., PICCIOTTO, M., MARUBIO, L. & CHANGEUX, J.P. *Neuro-Report* 10, 1-6.

Reviews

— The role of $\beta 2$ subunit containing nicotinic acetylcholine receptors in the brain explored with a mutant mouse. LENA, C. & CHANGEUX, J.P. *Annals New York Academy of Sciences*, 868, 611-616.

— Pathological mutations of nicotinic receptors and nicotine-based therapies for brain disorders. LENA, C. & CHANGEUX, J.P. *Neuronal Plasticity : Building a bridge from the laboratory to the clinic*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1999, pp. 1-15.

— Knock-out mice as animal models for studying nAChR function. MARUBIO, L. & CHANGEUX, J.P. *In* : « Neuronal Nicotinic Receptors ». Chapter 6 of the handbook of Experimental Pharmacology, Eds F. Clementi *et al.*, Springer-Verlag, Heidelberg (sous presse).

— Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in development and aging. ZOLI, M. *In* : « Neuronal Nicotinic Receptors ». Chapter 6 of the handbook of Experimental Pharmacology, Eds F. Clementi *et al.*, Springer-Verlag, Heidelberg (sous presse).

— Distribution of cholinergic neurons in the mammalian brain with special reference to their relationship with neuronal nicotinic acetylcholine receptors. ZOLI, M. *In* : « Neuronal Nicotinic Receptors ». Chapter 6 of the handbook of Experimental Pharmacology, Eds F. Clementi *et al.*, Springer-Verlag, Heidelberg (sous presse).

— Neuronal network models of acalculia and prefrontal deficits. DEHAENE, S., COHEN, L. & CHANGEUX, J.P. *In* : Fundamentals of neural network modeling. Neuropsychology and Cognitive Neuroscience. R.W. Parks and D.S. Levine, and D.L. Long editors, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, chapter 10, pp. 233-255.

— Nicotinic receptor : a prototype of allosteric ligand-gated ion channels 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, Volume 79, Chapitre 9, pp. 171-188.

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

— Reflections of a neuroscientist on the origins of ethics. CHANGEUX, J.P. *European Review, Academia Europea*, vol. 7, 351-358.

— Quelques remarques sur neurosciences et normativité éthique. CHANGEUX, J.P. *Annales d'Histoire et de Philosophie du Vivant*, Vol. 2, 147-155.

SÉMINAIRES

Neurones de récompense, apprentissage et dépendance aux drogues

— 15 mars, W. SCHULTZ : Processus de récompense et apprentissage dans les neurones dopaminergiques et striataux.

— 22 mars, B. J. EVERITT : The impact of learning on drug addiction : an analysis of neural and psychological mechanisms.

— 29 mars, N. LE NOVÈRE : Bases moléculaires et comportementales de la dépendance à la nicotine.

— 12 avril, M. LE MOAL : Vulnérabilité aux drogues : approche psychobiologique.

— 3 mai, G. F. KOOB : Addiction, allostase et hédonisme calviniste.

— 10 mai, F. BEAUGÉ : Approche comportementale et neurobiologique de la dépendance alcoolique.

— 17 mai, B. ROQUES : Les avancées de la neurobiologie ouvrent un débat scientifique sur les différentes toxicomanies : bilan et perspectives.

IFR « Sciences du Cerveau »
UNIVERSITÉ DE MARSEILLE

8 novembre

— Deux conférences :

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Régulation de la transcription des gènes du récepteur nicotinique de l'acétylcholine au cours du développement du muscle et dans le cerveau.

— Modèles neuronaux d'apprentissages cognitifs.

— Deux séminaires :

Myriam CAYRE : La neurogenèse chez un insecte adulte.

Mireille BESSON : Le problème de la spécificité du langage : approche comparative entre langage et musique.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Gulbenkian Seminar on Science and Consciousness. Gulbenkian Symposium on Cognitive Neuroscience, Lisbonne, Portugal, 22-25 juillet 1998.

— Conférence, XIIIth International Congress of Pharmacology, Munich, Allemagne, 29 juillet 1998.

— 2 conférences, International Summer School « Molecular Mechanisms of Transcellular Signalling », Ile de Spetsai, Grèce, 16-28 août 1998.

— Conférence « David Nachmansohn », Dixième Symposium International sur les Mécanismes Cholinergiques, Arcachon, 2 septembre 1998.

— « Neural development : genetics and epigenesis », 9th World Congress of Psychophysiology, Taormina, Sicile, 14-19 septembre 1998.

— « Ethics and Neuroscience », Réunion scientifique annuelle de l'« Academia Europaea », Bâle, Suisse, 3 octobre 1998.

— Conférencier « Les molécules engagées dans les communications cérébrales » et membre du comité d'organisation du Colloque « Neuroscience et Société », Collège de France, Paris, 5-6 octobre 1998.

— *The Royal Society Ferrier Lecture*, « The nicotinic acetylcholine receptor and synaptic plasticity », Royal Society, Londres, G.B. and University of Oxford, 15 octobre 1998.

— Présentation du Colloque et participation à une Table Ronde au Colloque Bioéthique et Droits de l'Homme, Mémorial de Caen, 23-24 octobre 1998.

— *The Royal Society Ferrier Lecture*, « The nicotinic acetylcholine receptor and synaptic plasticity », University of Cambridge, G.B., 30 octobre 1998.

— « International perspectives in Bioethics » et co-président de session, 2nd International Summit of National Bioethics Advisory Commissions, Tokyo, Japon, 1-5 novembre 1998.

— *Emanuel Merck Lectureship 1998* et 3 séminaires, Darmstadt, Allemagne, 9-12 novembre 1998.

— « The nicotinic acetylcholine receptor and synaptic plasticity », Collegium Budapest, Institute for Advanced Study, Hongrie, 26 novembre 1998.

— « Nicotinic receptors, synaptic plasticity and cognitive learning », Conférence Jacques Monod « Plasticité synaptique, dynamique des assemblées neuronales et flexibilité des représentations cognitives », Aussois, 30 novembre-2 décembre 1998.

— Conférence Internationale « Réunion de Paris », Célébration du Cinquantième de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme, Centre de Conférences Internationales, Paris, 7 décembre 1998.

— Conférence, 6^e Rencontres en Toxinologie « Toxines et Synapses », Ministère de la Recherche, Paris, 11 décembre 1998.

— *26th Annual Linus Pauling Lecture* « Regulation of acetylcholine receptor genes transcription during development of the neuromuscular synapse », Stanford University, USA, 7 janvier 1999.

— *F.C. Donders Lectures on Cognitive Neuroscience* « Neural Development : Genetics and epigenesis », Nijmegen, Pays-Bas, 22 janvier 1999.

— « On the origins and evolution of ethics : the view point of a neuroscientist », Académie Nationale de Lincei, Rome, Italie, 12 février 1999.

— « Neurophysiological basis of consciousness », 3^e Congrès de Neurochirurgie, Hôpital Saint-Luc, Bruxelles, Belgique, 5 mars 1999.

— « Functional organization of the nicotinic acetylcholine receptor : a model for an allosteric membrane protein », Conférencier et Président de Session, Workshop on « Neurocognitive Impairment in Schizophrenic and Alzheimer's Disorders », Paris, 12-13 mars 1999.

— *Texas University Lecture Series*, « Molecular mechanisms of acetylcholine receptor compartmentalized gene transcription during development of the neuromuscular junction », University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, USA, 15 avril 1999.

— *Burroughs-Wellcome Lecture*, « The nicotinic acetylcholine receptor and synaptic plasticity », American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET), Experimental Biology Meeting, Washington, USA, 19 avril 1999.

— « The nicotinic acetylcholine receptor and synaptic plasticity », Université de Aarhus, Département de Biophysics, Danemark, 22 avril 1999.

— Introduction au Symposium « Ecstasy : mechanism of action and pathology », Collège de France, Paris, 2 juin 1999.

— « Regulation of acetylcholine receptor genes expression during synaptic formation in muscle and brain », Centre de Recherche en Neurosciences, McGill University, Montréal, Canada, 7 juin 1999.

— « Reflections of a neuroscientist on the origins of moral norms », Allan Memorial Institute, Montréal, Canada, 8 juin 1999.

— « The nicotinic acetylcholine receptor : an allosteric protein engaged in synaptic plasticity », Université de Montréal, Canada, 9 juin 1999.

— « Nicotinic receptors as allosteric membrane proteins : their role in cognitive learning and reward », Symposium « Récepteurs et signaux associés », FEBS Meeting, Nice, 20 juin 1999.

— « Nicotinic receptors and synaptic plasticity », 2^e École d'Été de Myologie, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, 25 juin 1999.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— Conférence pour une revue interdisciplinaire neurobiologistes-cognitivistes devant un Comité du NIMMH, Chicago, USA, mai 1999.

Pierre-Jean CORRINGER :

— Conférence « Identification of critical elements determining agonist binding and desensitization of neuronal nAChR », 12th Meeting of the European Society of Neurochemistry, Saint-Petersbourg, Russie, 19-24 juillet 1998.

— Conférence « Regions involved in ionic selectivities of nicotinic acetylcholine and related receptors », Novartis Foundation Symposium on Gramicidin and related ion channel, Londres, G.B., 16-19 novembre 1998.

Michel KERSZBERG :

— *Fellow Lecture* « Symmetry and life : a physicist stumbles into the living world », Collegium Budapest, Hongrie, 31 mars 1998.

Nicolas LE NOVÈRE :

— Conférence « Bases moléculaires et comportementales de la dépendance à la nicotine », dans le cadre des Séminaires « Neurones de récompense, apprentissage et dépendance aux drogues », Chaire de Communications Cellulaires, Collège de France, Paris, 29 mars 1999.

Lisa MARUBIO :

— Conférence « Characterization of mice lacking the nicotinic receptor $\alpha 4$ subunit », The First Brain Research Interactive Conference « Knockouts and Mutants », Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 4-6 novembre 1998.

— Conférence « Characterization of mice lacking the nicotinic receptor $\alpha 4$ subunit », et au 28th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Los Angeles, USA, 7-12 novembre 1998.

— Conférence « The role of nicotinic receptors in learning, reward, and analgesia investigated in knock-out mice », International Symposium « Neuronal Nicotinic Receptors. Their Functional Role in CNS Disorders with Focus on New Therapeutics Implications », Karolinska Institutet, Novum, Stockholm, Suède, 27-29 Mai 1999.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— *The Royal Society Ferrier Lecture*, London (GB), octobre 1998.

— Prix Emanuel Merck en Chimie, Darmstadt, Allemagne, novembre 1998.

— Médaille Linus Pauling 1998/1999, Stanford University, USA, janvier 1999.