

## Communications cellulaires

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

*Compte-rendu de l'activité du laboratoire de Communications cellulaires*

**1) La diversité de la composition en sous-unités des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine : origines évolutives et conséquences physiologiques et pharmacologiques** (Nicolas Le Novère, Pierre-Jean Corringer et Jean-Pierre Changeux (2002) *J. Neurobiol.* 53, 447-456)

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine sont des oligomères pentamériques qui résultent de l'assemblage d'une ou plusieurs sous-unités homologues, codées par une famille multigénique de 17 membres. Les multiples oligomères produits présentent des propriétés physiologiques et pharmacologiques variées. Une des questions les plus vives de la pharmacologie moléculaire contemporaine est de comprendre le rôle fonctionnel de cette diversité. Il est généralement supposé que les différences observées entre les pharmacologies de récepteurs homologues, par exemple l'EC50 pour l'agoniste endogène ou la cinétique de désensibilisation, ont une pertinence physiologique. Le point de vue est défendu ici que, au moins au sein d'une sous-famille donnée de récepteurs, la diversité pharmacologique observée *in vitro* n'interviendrait pas dans la fonction des récepteurs *in vivo*.

Si c'est le cas, on ne s'attend pas à ce que les réponses enregistrées *in vivo* soient sensibles à de légères différences d'affinité. Plusieurs exemples de remplacement fonctionnel d'une sous-unité par une autre ont, effectivement, été réalisés avec des souris transgéniques, sans entraîner de perturbation grave du phénotype. La diversité génique des sous-unités pourrait avoir été conservée durant l'évolution parce que la duplication de gènes facilite l'expression différentielle des différentes sous-unités, tant au niveau du cerveau lui-même qu'aux niveaux cellulaires et sub-cellulaires. Une variabilité des propriétés pharmacologiques serait tolérée au sein d'une enveloppe physiologique stable consécutive à une dérive génétique neutre. Une telle diversité pharmacologique « gratuite » est néanmoins

d'un grand intérêt pour la conception d'agents pharmacologiques ciblés sur un oligomère particulier — ou bien même un interface entre sous-unités — parmi tous ceux présents dans l'organisme.

**2) *Distribution des sites de liaison de la nicotine, de la cytosine et de l'épibatidine tritiées et de la bungarotoxine radio-iodée dans le cerveau du singe macaque*** (Zhi-Yan Han, Michele Zoli, Ana Cardona, Jean-Pierre Bourgeois, Jean-Pierre Changeux et Nicolas Le Novère (2003), *J. Comp. Neurol.* 426, 49-60)

La couche IV de plusieurs aires corticales, la plupart des noyaux thalamiques et le présubiculum sont très fortement marqués par la nicotine, la cytosine et l'épibatidine tritiées. Des niveaux modérés de liaison sont décelés dans le subiculum, le septum et le mésencéphale et des bas niveaux, au niveau des couches I, II et IV du cortex, de la corne d'Ammon, du gyrus denté, ainsi que de l'amygdale. De plus, le niveau de marquage par l'épibatidine est très élevé dans les noyaux épithalamiques et le noyau interpédunculaire, alors que le marquage par la nicotine et la cytosine est très bas dans les mêmes régions. La distribution des sites de liaison de la bungarotoxine diffère de celle des sites de liaison des trois agonistes nicotiques. Le marquage est dense dans la couche I de la plupart des aires corticales, dans le gyrus denté et le *stratum lacunosum moleculare* du champ CA1, ainsi que dans plusieurs noyaux thalamiques et dans l'habénula médiane. Un marquage modéré est trouvé dans les couches V et VI des cortex préfrontal et frontal, dans la couche IV du cortex visuel primaire, de l'amygdale, du septum, de l'hypothalamus et de quelques noyaux mésencéphaliques. La distribution des sites de liaison de la nicotine, de la cytosine et de l'épibatidine coïncide, d'une manière générale, avec la distribution observée chez les rongeurs, à l'exception de l'épithalamus. Toutefois, chez le singe, cette distribution coïncide plus avec celle de l'ARN messager de la sous-unité alpha2 qu'avec celle des transcrits alpha4, comme c'est le cas dans le cerveau des rongeurs. La distribution des sites de liaison de la bungarotoxine est plus large dans le cerveau du singe rhésus que dans le cerveau des rongeurs, ce qui suggère un rôle plus important du récepteur alpha7 chez les primates.

**3) *Une liaison hydrogène entre deux résidus appartenant à différentes boucles du site de liaison de l'acétylcholine contribue aux mécanismes d'activation des récepteurs nicotiques*** (Thomas Grutter, Lia Prado de Carvalho, Nicolas Le Novère, Pierre-Jean Corringer, Stuart Edelstein et Jean-Pierre Changeux, 2003, *EMBO J.* 22, 1990-2003).

Les mécanismes moléculaires de la transition d'activation du récepteur nicotinique sont encore méconnus. La structure cristallographique de la protéine liant l'acétylcholine (AChBP) (Brejc et coll. 2001) révèle qu'une liaison hydrogène se situe entre deux boucles distinctes (B et C) contribuant à la partie principale du site de liaison de l'acétylcholine. L'introduction systématique de résidus d'al-

pha4 dans la structure du récepteur  $\alpha 7/5HT3$  a permis de montrer que des mutations ponctuelles G152K (boucle B) et P193I (boucle C) accroissent de manière non additive la liaison à l'équilibre de plusieurs agonistes en comparaison avec le double mutant G152K/P193I. Les enregistrements en patch-clamp des mutants G152K, P193I et G152K/P193I montrent un accroissement de près de cinq fois de la réponse à l'acétylcholine avec une diminution importante du coefficient apparent de Hill (inférieur à un). En parallèle, le mutant G152K/P193I présente une perte importante de la liaison de l' $\alpha$ -bungarotoxine (diminution d'un facteur 100), ce qui révèle une nouvelle aire de contact avec la toxine. L'ajustement des données avec un modèle allostérique cinétique ainsi que les simulations de dynamique moléculaire montrent que la présence d'une liaison hydrogène inter-squelettique entre les positions 152 et 193 révélées sur le double mutant ainsi qu'avec  $\alpha 4$ , mais pas avec  $\alpha 7$  sauvage, coïncide avec une importante stabilisation des états ouvert et/ou désensibilisé du récepteur nicotinique.

**4) Transitions allostériques du récepteur de l'acétylcholine de Torpille dans les lipides, détergent et amphipoles : interactions moléculaires, ou contraintes physiques ?** (Karen Martinez, Yann Gohon, Pierre-Jean Corringer, Christophe Tribet, Fabienne Mérola, Jean-Pierre Changeux et Jean-Luc Popot, 2002, FEBS Lett. 528, 251-256 ; coll. avec Jean-Luc Popot, IBPC, Paris)

La liaison rapide d'un agoniste fluorescent sur le récepteur de l'acétylcholine de l'organe électrique de Torpille a été étudiée par spectroscopie de fluorescence dans trois environnements différents : les fragments de membrane riches en récepteur dans leur état natif, après dissolution dans le détergent CHAPS et après complexation par un polymère amphipathique ou « amphipole ». Les cinétiques de liaison sont similaires dans la membrane et en amphipole, ce qui démontre que les transitions allostériques du récepteur peuvent être conservées en dehors de l'environnement lipidique naturel. Par contre, les équilibres allostériques sont fortement déplacés vers l'état désensibilisé en présence de CHAPS. Donc les effets du CHAPS résultent d'interactions moléculaires, plutôt que d'une perte des propriétés physiques globales de l'environnement membranaire.

**5) Un micro-domaine protéique extracellulaire contrôle l'« up-regulation » par la nicotine des récepteurs nicotinniques neuronaux de l'acétylcholine** (Jérôme Sallette, Sébastien Bohler, Pierre Benoît, Martine Soudant, Nicolas Le Novère, Jean-Pierre Changeux et Pierre-Jean Corringer, soumis)

Le traitement chronique par la nicotine provoque un accroissement du nombre total des sites récepteurs de haute affinité pour l'acétylcholine et pour la nicotine, processus qualifié d'« up-regulation » ou, en français, augmentation. L'augmentation par la nicotine (1mM) est de l'ordre de 6 fois pour les récepteurs nicotinniques  $\alpha 3/\beta 2$  exprimés de manière transitoire dans les cellules HEK293. Elle est

beaucoup plus faible pour les récepteurs alpha3/beta4. L'analyse systématique de chimères beta2/beta4 démontre que : (1) le domaine extracellulaire contrôle l'augmentation ; (2) les résidus appartenant à deux segments de la sous-unité beta 2 (74-89) et (106-115) confèrent l'augmentation à la sous-unité beta4. Sur un modèle atomique à trois dimensions du récepteur alpha3/beta2, inspiré de la structure cristallographique de l'« acetylcholine binding protein » (Brecj et coll. 2001 ; Le Novère et coll. 2002), ces acides aminés forment un microdomaine compact qui se trouve en regard de l'interface entre sous-unités et site de liaison de l'acétylcholine ; (3) l'augmentation est corrélée de manière inverse à l'expression des sites de haute affinité dans des conditions contrôlées. Il est proposé que la nicotine agit comme un chaperon pharmacologique. En se liant à un oligomère mal replié, la nicotine entraînerait une réorganisation conformationnelle du microdomaine mentionné, renforçant l'interaction entre sous-unités adjacentes : cela faciliterait le processus de maturation vers les récepteurs de haute affinité. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle crucial dans la dépendance à la nicotine.

**6) Biosynthèse de la riboflavine** (Markus Fischer, Illka Haase, Richard Feicht, Gerald Richter, Stefan Gerhardt, Jean-Pierre Changeux, Robert Huber et Adelbert Bacher, 2002, Eur. J. Biochem. 269, 519-526 ; coll. avec les Prs. Adelbert Bacher, Garching et Robert Huber, Martinsried)

Dans un travail effectué en collaboration avec les groupes des Profs. A. Bacher et R. Huber, des travaux de structure ont été consacrés à la lumazine synthase. Cette protéine s'organise spontanément en pentamères qui pourraient éventuellement servir d'échafaudage pour faciliter la biosynthèse et le repliement de la protéine réceptrice de l'acétylcholine sous forme fonctionnelle. À l'occasion de ces travaux d'ingénierie génétique, la lumazine synthase de *Schizosaccharomyces cerevisiae* a été cristallisée et sa structure aux rayons X identifiée. La lumazine synthase de levure forme des homopentamères d'environ 85 KD et les sites actifs se trouvent localisés à l'interface entre sous-unités adjacentes dans le motif pentamérique. La connaissance de cette structure tridimensionnelle devrait permettre la construction de chimères avec le domaine synaptique du récepteur de l'acétylcholine qui puissent être exprimées sous une forme fonctionnelle dans le colibacille ou la levure.

**7) Une étude in vitro de la distribution subcellulaire des récepteurs nicotiques** (Anne Devillers-Thiéry, Jean-Pierre Bourgeois, Stéphanie Pons, Anne-Marie Le Sourd, Bernard Pucci et Jean-Pierre Changeux, Biology of the Cell, 2003, 95, 373-381).

La question posée par cette recherche était de comprendre le rôle de la boucle cytoplasmique du récepteur nicotinique dans le ciblage intracellulaire de la protéine réceptrice. Cette boucle relie les domaines transmembranaires III et IV et se trouve fortement divergente d'un type de récepteurs à l'autre, à l'exception

de deux hélices appelées F et G (Le Novère et coll. 1999) proches de TMIII et TMIV respectivement. Un échange systématique de chacune de ces hélices par les séquences équivalentes des sous-unités nicotiniques alpha4, beta2 et alpha7 a été réalisé et les molécules chimériques ont été exprimées dans des cellules de rein de porc LLC-PK1. La distribution quantitative des sous-unités exprimées à la surface et dans la cellule a été réalisée à l'aide de la bungarotoxine marquée à l'iode radioactif. Il a été montré que la majorité des sites de liaison se trouve séquestrée dans le cytoplasme (65 % pour le type sauvage alpha7-5HT3). Par ailleurs, les sites présents à la surface cellulaire sont majoritairement distribués dans le domaine apical (environ 70 % des sites présents). Cette distribution différentielle n'est pas affectée par le remplacement des hélices F ou G. L'hélice G pourrait par contre intervenir dans la régulation de la synthèse et de l'assemblage du récepteur.

**8) Ciblage cellulaire distinct des récepteurs ionotropiques, sérotoninergiques, 5HT3A et nicotiniques dans des neurones hippocampiques** (Régis Grailhe, Lia Prado de Carvalho, Yoav Paas, Chantal Le Poupon, Martine Soudant, Piotr Bregestovski, Jean-Pierre Changeux et Pierre-Jean Corringer, *Europ. J. Neurosci.* (sous presse)).

Afin d'examiner la distribution subcellulaire des diverses sous-unités du récepteur de l'acétylcholine et de la sous-unité 5HT3 du récepteur sérotoninergique, les domaines N-terminaux des sous-unités alpha3 ou beta4 du récepteur de l'acétylcholine et la sous-unité 5HT3A du récepteur sérotoninergique ont été fusionnés avec les protéines fluorescentes cyanes et jaunes (CFP, YFP). Les chimères ainsi construites ont été co-exprimées dans des cellules de reins embryonnaires humains (HEK-293) où il a pu être démontré qu'elles forment des récepteurs fonctionnels. La microscopie de fluorescence de cellules de HEK-293 et neurones hippocampiques en culture révèle que les hétéropentamères alpha3 CFP-beta4 et YFP-alpha3/beta4 sont principalement distribués dans le réticulum endoplasmique, tandis que les récepteurs homopentamériques YFP-5HT3A sont ciblés de manière préférentielle vers les micropodia, les cellules HEK-293 et dans les terminaisons dendritiques des neurones hippocampiques. Ces études démontrent également la localisation intracellulaire prédominante des récepteurs nicotiniques dans le compartiment intracellulaire.

**9) Fonction des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine exprimés dans les lymphocytes** (Marina V. Skok, Elena N. Kalashnik, Ludmila N. Koval, Victor I. Tsetlin, Yuriy N. Utkin, Jean-Pierre Changeux et Régis Grailhe, *Molecular Pharmacology*, 2003, *64*, 885-889 ; coll. avec le Dr. Marina V. Skok, Palladin Institute of Biochemistry, Kiev, Ukraine)

La nicotine est connue pour modifier la réponse immunitaire des lymphocytes B. Dans cette étude, la présence des récepteurs nicotiniques dans des lignées

cellulaires dérivées de lymphocytes B, myélome X63-Ag8 et hybridomes ont été étudiés. Il a été trouvé que les myélomes expriment en moyenne 10 000 sites de liaison d'épibatidine et 6 700 sites de liaison de la bungarotoxine par cellule. Ce résultat reflète la présence de récepteurs nicotiques, homomériques et hétéromériques dans ces cellules. La présence de récepteurs nicotiques contenant les sous-unités alpha4 et alpha7 a été démontrée à la fois chez les myélomes et dans les hybridomes avec des anticorps spécifiques de chacune de ces sous-unités. L'exposition prolongée à la nicotine à des concentrations analogues à celles que l'on trouve dans le sang des fumeurs entraîne une augmentation « up-regulation » des sous-unités alpha4 et alpha7 dans les cellules d'hybridomes et leur diminution « down regulation » dans les cellules de myélome. D'autre part, la nicotine stimule la prolifération des cellules d'hybridomes tandis qu'elle décroît la production d'anticorps. Par contre, les toxines de venin de serpent spécifiques du récepteur nicotique alpha7 inhibent la prolifération cellulaire mais accroissent la production d'anticorps. Il est conclu que les cellules de myélomes et d'hybridomes expriment les récepteurs contenant alpha4 et alpha7, que ces récepteurs participent à la régulation, à la prolifération et à la fonction de ces cellules lymphocytaires.

***10) La phosphorylation entraîne des changements de structure quaternaire qui stimulent l'activité transcriptionnelle des récepteurs musculaires*** (Morten Sunesen, Monique Huchet-Dymanus, Morten O. Christensen et Jean-Pierre Changeux, *Molecular Cell Biology*, en révision)

Le problème majeur posé par le développement de la jonction neuromusculaire est de comprendre comment se produit l'enrichissement de la membrane postsynaptique en récepteurs nicotiques. Dans un travail précédent (Schaeffer et coll. 1998), il a été démontré qu'un facteur de transcription GABP joue un rôle important dans la transcription sélective de certaines sous-unités du récepteur nicotinique au niveau des noyaux sous-jonctionnels. D'autre part, il a été démontré qu'un facteur trophique d'origine neural appelé héréguline active la transcription du récepteur nicotinique dans les cellules musculaires en culture et que la phosphorylation de la protéine GABP s'observe de manière concomitante. Il a été également suggéré que le facteur de transcription GABP est activé par la phosphorylation, mais le rôle de cette phosphorylation restait inconnu. Pour comprendre les conséquences de cette phosphorylation de GABP, les effets de la phosphorylation de la protéine GABP entraînée par l'héréguline ont été examinés au niveau de sa localisation cellulaire, sa liaison avec l'ADN, de la transcription et de la mobilité. Il a été démontré que la phosphorylation stimulée par l'héréguline entraîne un changement dramatique de l'activité transcriptionnelle et de la mobilité de GABP tandis que la localisation et la liaison sur l'ADN ne sont pas modifiées. Alors que la phosphorylation de GABP beta paraît facultative, celle de GABP alpha est par contre cruciale. En utilisant la fluorescence par résonance de transfert d'énergie (FRET), il a été démontré que la phosphorylation

de la thréonine 280 dans GABP alpha entraîne une réorganisation de la structure quaternaire de GABP. Tous ces résultats convergent vers un modèle sur lequel des changements de structure de GABP entraînés par la phosphorylation provoqueraient des changements d'interaction moléculaire, eux-mêmes provoquant l'activation de la transcription.

**11) *Un modèle neuronal liant rapport subjectif et données physiologiques objective lors de la perception consciente*** (Stanislas Dehaene, Claire Sergent et Jean-Pierre Changeux (2003), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 8520-8525 ; coll. avec Stanislas Dehaene, Hôpital Joliot-Curie, CEA)

L'expérience subjective de la perception de stimuli visuels s'accompagne de distributions d'activité neuronale soutenue dans le cortex visuel primaire, de l'amplification des traitements perceptuels, de la corrélation entre régions cérébrales distantes, de l'activation conjointe des cortex pariétal, frontal et cingulaire, d'oscillations dans la bande gamma et de l'onde P300. Nous décrivons un modèle de réseau neuronal qui tente d'expliquer comment ces paramètres physiologiques peuvent se trouver en cohérence avec les rapports conscients. Le modèle propose que l'étape de perception consciente appelée « access awareness » (accès à la conscience) est en relation avec l'entrée des stimuli visuels en cours de traitement dans un état global cérébral qui relie des territoires distincts qui incluent le cortex préfrontal via des connexions réciproques et qui rend l'information perceptuelle reportable de plusieurs manières. Le modèle a été utilisé pour simuler le paradigme psychologique classique appelé en anglais « attentional blink » (clignement attentionnel). De plus, dans le but de reproduire les traits objectifs et subjectifs de ce paradigme, le modèle prédit la propriété unique de transition non linéaire d'un traitement non conscient à la perception subjective. Cette dynamique de tout ou rien de l'entrée dans l'espace conscient a été vérifiée sur des sujets humains par des tests comportementaux.

**12) *Régulation des comportements exécutifs et sociaux par le récepteur nicotinique*** (Sylvie Granon, Philippe Faure et Jean-Pierre Changeux, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 9596-9601)

La nicotine est connue pour stimuler de nombreux comportements cognitifs et psychomoteurs et les antagonistes nicotiques sont également connus pour bloquer des tâches qui demandent un effort cognitif. Afin d'explorer la contribution des récepteurs nicotiques à ces fonctions cognitives complexes, il a été développé une nouvelle méthode d'analyse de séquences du comportement locomoteur chez la souris à partir d'une technique mise au point précédemment par Faure et Korn (2003) chez le poisson. Une nouvelle analyse du comportement social a été également mise au point. On observe chez la souris mutante beta2-/- une modification de l'organisation spatio-temporelle des comportements locomoteurs, ainsi qu'une altération de la résolution des conflits et de l'interaction sociale.

Cette modification des fonctions de haut niveau est dissociée des comportements moteurs de bas niveaux, plus automatiques. De tels déficits dans les fonctions exécutives ressemblent au comportement rigide et asocial trouvé dans plusieurs troubles psychopathologiques, comme l'autisme ou les troubles hyperactifs de l'attention.

**13) Codes, neurones et gènes : remarques sur la communication biologique**  
(Michel Kerszberg, 2003, BioEssays 25, 699-708)

Dans cet article, l'application de la théorie d'information, à la communication biologique au cours du développement embryonnaire et dans le fonctionnement du système nerveux central est examinée d'une manière critique. Il est montré que les communications intercellulaires s'organisent autour de signaux simples dont le rôle est d'affecter la sélection d'états cellulaires prédéterminés. De ce fait, la mémoire cellulaire joue un rôle critique en stabilisant ces états. Dans les cellules, la mémoire est localisée au niveau de l'ADN ; non moins importante cependant est la mémoire qui se trouve stockée de manière phénotypique dans les organelles et les compartiments cellulaires. Du fait d'effets combinatoires dans l'expression des distributions de gènes, la mémoire cellulaire devient un mécanisme très puissant qui constitue un facteur d'unification de la détermination génétique, de la plasticité et de l'apprentissage. La communication dans le système nerveux central est analysée en termes de mémoire cellulaire, d'anatomie et de neurochimie. Ce sont des facteurs relativement statiques qui affectent le routage des impulsions nerveuses dans le système nerveux central de l'adulte. De plus, des signaux de canalisation sont également requis pour les diriger vers leurs cibles, le long de multiples voies exponentielles et ce routage dynamique est critique pour que les opérations du système nerveux s'effectuent de manière adéquate. Il est suggéré que les modes oscillatoires collectifs jouent un rôle essentiel dans ce problème d'adressage, comme les signaux d'horloge canalisent des opérations des ordinateurs faits par l'homme.

SÉMINAIRES

**Allosteric mechanisms of signal transduction**

16-17 juin 2003

- J.-P. CHANGEUX : Allosteric proteins in retrospect : from regulatory enzymes to receptor channels.
- S. J. EDELSTEIN : Evolution of formal models : from hemoglobin to the nicotinic receptor.
- W. A. EATON : The MWC model and hemoglobin.
- H. K. SCHACHMAN : ATCase is alive and well in a relaxed state.



- P. REICHART : Ribonucleotide reductases, different proteins with a common allosteric regulation.
- R. HUBER : Regulation of proteolytic enzymes.
- J.-A. GUSTAFSSON : Estrogen signalling — importance of conformational changes in estrogen receptor action.
- T. SIXMA : Insights in nicotinic receptors through acetylcholine binding protein structures.
- E. PEROZO : Large structural rearrangements in prokaryotic mechanosensitive channels receptors kinases.
- J. SCHLESSINGER : Mechanisms for autoinhibition and activation of receptor tyrosine kinases.
- J. BOCKAERT : Modulations of the transductions and allosteric properties of G protein-coupled receptors by associated proteins.
- P. CORVOL : Constitutive activation of G-protein coupled receptor as a cause of human diseases.
- E. CLAUSER : Activation and dimerization mechanisms of G-protein coupled receptors : the model of the angiotensin II AT1 receptor.
- J.-P. PIN : Allostery in G-protein coupled receptors : the case of class-III receptors.
- H. BETZ : Allostery in glycine binding membrane proteins.
- A. TRILLER : Real time membrane dynamics of the wandering glycine receptors.
- J. CARTAUD : Signalling at the neuromuscular junction : MuSK and its partners.
- A. ENGEL : Structure and function of membrane proteins assessed by electron and atomic force microscopy.
- D. BRAY : Conformational spread : the propagation of allosteric states in large multiprotein complexes.

## PUBLICATIONS

**2002 (fin)***Articles*

- Expression of mutant Ets protein at the neuromuscular synapse causes alterations in morphology and gene expression. DE KERCHOVE D'EXAERDE, A., CARTAUD, J., RAVEL-CHAPUIS, A., SEROZ, T., PASTEAU, F., ANGUS, L.M., JASMIN, B., CHANGEUX, J.P. & SCHAEFFER, L. *EMBO Reports* 3, 2201-2207.

— Arousal respiratory responses to *hypoxia* in mice lacking the  $\beta 2$  subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. COHEN, G., HAN, Z.Y., GRAILHE, R., GAULTIER, C., CHANGEUX, J.P. & LAGERCRANTZ, H. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 13272-13277.

— Synthesis of stable analogues of thiamine Di- and triphosphate as tools for probing a new phosphorylation pathway. KLEIN, E., NGHIÊM, H.O., VALLEIX, A., MIOSKOWSKI, C. & LEBEAU, L. Chemistry a-Europ. J. 8, 4649-4655.

— Rapsyn escorts the nicotinic acetylcholine receptor along the exocytic pathway via association with lipid rafts. MARCHAND, S., DEVILLERS-THIERY, A., PONS, S., CHANGEUX, J.P. & CARTAUD, J.J. Neurosci. 22, 8891-8901.

## 2003

### Articles

— Electron microscopic evidence for nucleation and growth of 3D acetylcholine receptor microcrystals in structured lipid-detergent matrices. PAAS, Y., CARTAUD, J., RECOUVREUR, M., GRAILHE, R., DUFRESNE, V., PEBAY-PEYROULA, E., LANDAU, E.M. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 11309-11314.

— An H. bond between two residues from different loops of the acetylcholine binding site contributes to the activation mechanism of nicotinic receptor. GRUTTER, T., DE CARVALHO, L.P., LE NOVERE, N., CORRINGER, P.J., EDELSTEIN, S. & CHANGEUX, J.P. EMBO J. 22, 1990-2003.

— Localization of [ $^3\text{H}$ ]-nicotine, [ $^3\text{H}$ ]-cytisine, [ $^3\text{H}$ ]-epibatidine and [ $^{125}\text{I}$ ]-alpha-bungarotoxin binding sites in the brain of *Macaca mulatta*. HAN, Z.Y., ZOLI, M., CARDONA, A., BOURGEOIS, J.P., CHANGEUX, J.P. & LE NOVERE, N. J. Comp. Neurol. 461, 49-69.

— Nicotine activates immature « silent » connections in the developing hippocampus. MAGGI, L., LE MAGUERESSE, C., CHANGEUX, J.P. & CHERUBINI, E. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 2059-2064.

— Executive and social behaviors under nicotinic receptor regulation. GRANON, S., FAURE, P. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 9596-9601.

— Effects of nicotine in the dopaminergic system of mice lacking the alpha4 subunit of the neuronal nicotinic acetylcholine receptors. MARUBIO, L.M., GARDIER, A.M., DURIER, S., DAVID, D., KLINK, R., ARROYO-JIMENEZ, M.M., MACINTOSH, J.M., ROSSI, F., CHAMPTIAUX, N., ZOLI, M. & CHANGEUX, J.P. Eur. J. Neurosci. 17, 1329-1337.

— Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knock-out mice. CHAMPTIAUX, N., GOTTI, C., CORDERO-ERAUSQUIN, M., DAVID, D.J., PRZYBYLSKI, C., LENA, C., CLEMENTI, F., MORETTI, M., ROSSI, F.M., LE NOVERE, N., MACINTOSH, J.M., GARDIER, A.M. & CHANGEUX, J.P. J. Neurosci. 23, 7820-7829.

— Beta2-containing nicotinic acetylcholine receptors contribute to the organization of sleep and regulate the occurrence of putative micro-arousals in mice. LENA, C., POPA, D., GRAILHE, R., ESCOURROU, P., CHANGEUX, J.P. & ADRIEN, J. (en révision).

— Phosphorylation-elicited quaternary changes of GABP in transcriptional activation. SUNESEN, M., HUCHET-DYMANUS, M., CHRISTENSEN, M.O. & CHANGEUX, J.P. *Molecular and Cell Biology* (sous presse).

— Functional nicotinic acetylcholine receptors are expressed in B lymphocyte-derived cell lines. SKOK, M.V., KALASHNIK, E.N., KOVAL, L.N., TSETLIN, V.I., UTKIN, Y.N., CHANGEUX, J.P. & GRAILHE, R. *Molecular Pharmacology* 64, 885-889.

— Reduction of withdrawal signs after chronic nicotine exposure in alphaCGRP knockout mice. SALMON, A.M., DAMAJ, I. & CHANGEUX, J.P. *NeuroReport* (sous presse).

— An *in vitro* study of the subcellular distribution of nicotinic receptors. DEVILLERS-THIERY, A., BOURGEOIS, J.P., PONS, S., LE SOURD, A.M., PUCCI, B. & CHANGEUX, J.P. *Biology of the Cell* 95, 373-381.

— A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception. DEHAENE, S., SERGENT, C. & CHANGEUX, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 8520-8525.

— Symbolic analysis of swimming trajectories reveals scale invariance and provides a model for fish locomotion. FAURE, P., NEUMEISTER, H., FABER, D.S. & KORN, H. *Fractals* 11, 233-243.

— Acquisition and performance of delayed-response tasks : a neural network model. I. Role of executive networks during performance of delayed-matching-to-sample. GISIGER, T., KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. (soumis).

— Acquisition and performance of delayed-response tasks : a neural network model. II. Task learning and emergence of task-related neural activity. GISIGER, T., KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. (soumis).

— Distinct subcellular targeting of fluorescent nicotinic  $\alpha 3\beta 4$  and serotonergic 5HT3 $\alpha$  receptors in hippocampal neurons. GRAILHE, R., PRADO DE CARVALHO, L., PAAS, Y., LE POUAPON, C., SOUDANT, M., BREGESTOVSKI, P., CHANGEUX, J.P. & CORRINGER, P.J. *Europ. J. Neurosci.* (sous presse).

— A N-terminal protein microdomain controls maturation and up-regulation of  $\alpha 3\beta 4$  nicotinic acetylcholine receptors. SALLETTE, J., BOHLER, S., BENOIT, P., SOUDANT, M., CHANGEUX, J.P. & CORRINGER, P.J. (soumis).

— Nicotine differentially activates inhibitory interneurons and projection neurons in the spinal cord. CORDERO-ERAUSQUIN, M., PONS, S., FAURE, P. & CHANGEUX, J.P. (soumis).

*Revues*

Knock-out and knock-in mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. CHAMPTIAUX, N. & CHANGEUX, J.P. *Progr. in Brain Res.* 145, 235-251.

— Genes, neurons and codes : remarks on Biological Communication. KERSZBERG, M. *BioEssays*, 25.7, 699-707.

— Molecular models of early neural development. KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. MIT Press, Mr. Van Ooyen ed. *Brain Res. Inst.* Amsterdam (sous presse).

— The history of neuroscience. CHANGEUX, J.P. Squire, Volume 2, pp. 116-142, Elsevier Science, USA.

— Transcription in neuromuscular junction formation : who turns on who ? SUNESEN, M. & CHANGEUX, J.P. *J. Neurocytology* (sous presse).

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

*Jean-Pierre CHANGEUX :*

— Président de session et conférencier « Cognitive learning, nicotine addiction and analgesia investigated with neuronal nicotinic receptor knock-out mice », XIVth World Congress of Pharmacology, San Francisco, USA, 9-11 juillet 2002.

— Conférence « Nicotinic acetylcholine receptors : modulators or mediators of brain activity ? », 3rd Forum of European Neuroscience, Palais des Congrès, Paris, 13-17 juillet 2002.

— Conférence « Les dernières évolutions de la recherche en matière cérébrale », Maison franco-japonaise, Tokyo, Japon, 9 octobre 2002.

— Président de session et conférencier « A model of conscious workspace investigated with cognitive tasks and knock-out mice », International Symposium « Limbic and Association Cortical Systems — Basic, Clinical and Computational aspects », Toyama, Japon, 11 octobre 2002.

— Conférence d'Ouverture et Discussion générale au Symposium « Gènes & Culture » du Collège de France, Paris, 15-16 octobre 2002.

— *Keynote lecture* « Models of transcriptional regulatory networks involved in neurogenesis », École Interdisciplinaire « Imaging, modelling and manipulating gene expression regulatory networks », Ambleteuse, 18 octobre 2002.

— Conférence « Image and the Brain », Center for Culture and Communication, Budapest, Hongrie, 20 octobre 2002.

— Conférence « The acetylcholine nicotinic receptor : a model of allosteric membrane protein », Hans Fischer Symposium, Garching, Allemagne, 28 octobre 2002.

— Conférence « Les Neurosciences au carrefour des Sciences de l'Homme et de la Nature », Les Grandes Rencontres du Cégep Limoilou, Québec, Canada, 4 novembre 2002.

— Conférence « L'Homme de Vérité », Les Belles Soirées, Université de Montréal, 5 novembre 2002.

— Conférence « Biologie de la conscience et de la pensée réflexive : modèles théoriques et approches expérimentales », 1<sup>er</sup> Congrès PSY & SNC, Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris, 19 novembre 2002.

— Session d'Ouverture « La neuropédiatrie d'hier et de demain », 7<sup>e</sup> Congrès de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique, Palais des Congrès, Paris, 1<sup>er</sup> décembre 2002.

— Conférence « The nicotinic receptor at the amino acid level : a model of allosteric membrane protein », Frontiers in Pharmacology Seminar Series, Université Wisconsin-Madison, USA, 14 janvier 2003.

— Conférence plénière « Acetylcholine nicotinic receptor : functional organisation and role in pathology », Australian Neuroscience Society Annual Meeting, Adelaide Convention Center, Australie, 29 janvier 2003.

— Conférence « The acetylcholine nicotinic receptor : an allosteric protein involved in intercellular communication », Académie hongroise des Sciences, Budapest, Hongrie, 6 février 2003.

— Conférence « L'Homme de Vérité : Essai de Neuroépistémologie », Institut français de Budapest, Hongrie, 7 février 2003.

— Postgraduate Seminar in Neuropsychiatry : « Biology of the conscience and reflexive thinking : theoretical models and experimental approaches », Hôtel Paris-Marriott Champs-Élysées, 18 février 2003.

— Conférence « The meaning of variation-selection mechanisms in higher brain functions : from the molecule to the cognitive level », Colloque « Variabilité cérébrale : de l'adaptation à l'évolution », Institut Pasteur, 11-12 avril 2003.

— Conférence « L'œil, instrument de connaissance », École Doctorale en Histoire de l'Art, Centre Médical Universitaire, Genève, Suisse, 8 mai 2003.

— Conférence plénière « A model of conscious workspace investigated with cognitive tasks and knock-out mice », The Center for Nonlinear Studies Annual Conference, Los Alamos National Laboratory, Santa Fe, USA, 11-16 mai 2003.

— Conférence « An overview of neuronal nicotinic cholinergic receptors and their function », Neuronal Nicotinic Receptors and Ligands Meeting, NIDA, College on Problems of Drug Dependence, Bar Harbor, Floride, USA, 11-14 juin 2003.

— Séminaire « Allosteric proteins in retrospect : from regulatory enzymes to receptor channels » et Conclusions, Colloque « Allosteric mechanisms of signal transduction », Collège de France, Paris, 16-17 juin 2003.

— Conférence « Evolution of the brain from the perspective of molecular genetics », Colloque de la Fondation Fyssen « From monkey brain to human brain », Saint-Germain-en-Laye, 20-23 juin 2003.

— Conférence plénière « Functional architecture of the nicotinic receptor at the amino acid level : a membrane allosteric protein », 3<sup>e</sup> Congrès de la FEPS, Nice, 1<sup>er</sup> juillet 2003.

— Conférence « Functional organization and allosteric transitions of the nicotinic receptors », Special FEBS 2003 Meeting on « Signal Transduction : from membrane to gene expression, from structure to disease », Bruxelles, 4 juillet 2003.

— Conférence plénière « Molecular mechanisms of nicotinic addiction investigated with knock-out mice », International Narcotics Research Conference, Palais des Congrès, Perpignan, 8 juillet 2003.

*Pierre-Jean CORRINGER :*

— Conférence invitée « La régulation par la nicotine de son propre récepteur (“augmentation ou up-regulation”) : Identification des mécanismes moléculaires », 1<sup>er</sup> Colloque du Département de Neurosciences de l’Institut Pasteur, Paris, 16 janvier 2003.

*Michel KERSZBERG :*

— Conférence invitée : The three inaugural BioMaPs Lectures : « Are organisms computable ? », « Biological Information », « Computational Models of Development », BioMaPs Institute, Rutgers University, USA, 12-26 mai 2002.

— Conférence invitée « The Computation of Organisms, Conference on Imaging, Modelling, Manipulating Transcriptional Regulatory Networks », Ambleuse, France, 17-22 octobre 2002.

— Séminaire invité « Models of convergent extension », University College London, G.B., 24-26 novembre 2002.

— Perturbation and Stability in Biological Systems, Kavli Institute for Theoretical Physics, « Bio-Molecular Network workshop », University of California Santa Barbara, USA, 14 février 2003.

— Conférence invitée « Is Biology computable ? », Blackboard seminar, KITP, University of California Santa Barbara, USA, 24 février 2003.

— Conférence invitée « Genes, forces and motion of cells in convergent extension », Workshop « Mechanisms of Cell Migration », EMBL, Heidelberg, Allemagne, 2-5 mai 2003.

*Jean-Pierre BOURGEOIS :*

— Conférence invitée « Synaptogenesis in the neocortex of the newborn : the ultimate frontiers for individuation ? », Nobel Symposium « The newborn Brain », Institut Karolinska, Stockholm, Suède, 7-11 février 2002.

— Conférence invitée, Meeting « Synaptic dysfunction and schizophrenia », Institut Juan March, Madrid, Espagne, 9-13 février 2003.

*Nicolas LE NOVÈRE :*

— Conférence invitée « Time of realism has come for the modelling of — synaptic densities », École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse, septembre 2002.

— Conférence invitée « Toward a system biology of the neuron — The Dopa-Net consortium », Symposium « Neuroscience Database : Web Capabilities for Data Sharing », Orlando, USA, novembre 2002.

— Conférence invitée « Bioinformatics of Ligand-Gated Ion Channels », European Bioinformatics Institute, Hinxton, G.B., novembre 2002.

— Conférence invitée « Molecular modelings shed lights on nicotinic receptor structure and function », École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse, décembre 2002.

*Hoàng-Oanh NGHIÊM :*

— Conférence invitée « Les analogues de thiamine di — et triphosphate, outils d'analyse d'une nouvelle voie de phosphorylation ThTP-dépendante », Colloque Phosphorylation des protéines, La Grande Motte, 30 septembre-2 octobre 2002.

#### DISTINCTIONS

*Jean-Pierre CHANGEUX :*

— *Kenneth Myer Lecture*, « Neural architecture of consciousness », Institut Howard Florey, Université de Melbourne, Australie, 4 février 2003.

*Matilde CORDERO-ERAUSQUIN :*

— Women in Neuroscience Travel Award, Orlando, USA, 2002.

*Zhi Yan HAN :*

— Prix Tang Frères Biologie 2002, Association Franco-Chinoise pour la Recherche Scientifique & Technique, Paris, 2002.

*Nicolas LE NOVÈRE :*

— Prix J.M. Le Goff « Biologie Cellulaire et Moléculaire », Académie des Sciences, Paris, 2003.