

## Communications cellulaires

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

Le cours de l'année 2004 a porté sur la « neuroesthétique ».

Le terme est récent. Il date officiellement du premier congrès sur ce thème qui s'est tenu à San Francisco en 2002. Il s'agissait de consacrer une démarche beaucoup plus ancienne (voir Changeux 1988, Luria 1967) qui vise à s'interroger sur les bases neurales de la contemplation de l'œuvre d'art et de sa création et si possible d'en poursuivre l'étude scientifique. Mais, il faut pour cela prendre conscience de la difficulté de l'entreprise et éviter tout *a priori* réducteur qui en occulte la nature réelle.

D'abord, le cerveau de l'homme est d'une redoutable complexité : une centaine de milliards de neurones et environ 10 000 fois plus de contacts synaptiques, à la fois très organisés et éminemment variables ; des signaux électriques et chimiques mobilisant des ensembles définis de neurones ; et une importante activité spontanée d'origine interne. Ensuite, le cerveau peut être considéré comme un système « en évolution » résultant de la « synthèse » de multiples évolutions emboîtées : génétique (à l'échelle des temps paléontologiques et définissant les traits proprement humains du cerveau de l'homme), développementale (épigénétique à l'échelle des mois et années qui précèdent et suivent la naissance, par survie de neurones ou stabilisation sélective de synapses), cognitive (dynamique de la pensée à l'échelle des transitions moléculaires intervenant dans la signalisation neuronale), culturelle et sociale (à l'échelle de l'histoire et de la préhistoire).

Si la science se consacre à la recherche de « vérités objectives », universelles et qui entraînent un progrès cumulatif des connaissances, l'éthique poursuit la recherche d'une « vie bonne » de l'individu avec et pour les autres dans le groupe social, l'art, enfin, porte sur la recherche d'une « communication intersubjective » impliquant motivations et émotions, en harmonie avec la raison, mais sans progrès et en constant renouvellement. L'hypothèse présentée dans ce cours est que du singe à l'homme les fonctions cognitives, en particulier la conscience et

l'activité artistique, sont associées avec un développement majeur de l'organisation cérébrale qui se manifeste principalement par l'expansion du cortex cérébral et plus particulièrement des cortex d'association préfrontal, pariéto-temporal et cingulaire, en relation étroite avec le système limbique.

### Définition du beau

La première question posée est « qu'est-ce que le beau ? » Qu'est-ce qui distingue l'œuvre d'art « belle » de l'ordinaire ou du laid ? « Comment se fait-il que presque tous les hommes soient d'accord qu'il y a un beau — écrit Diderot — qu'il y en ait tant d'entre eux qui le sentent vivement où il est et que si peu sachent ce que c'est ? ».

La philosophie grecque fait appel à un concept proposé pour penser tous les arts, celui de *mimèsis*, c'est-à-dire l'imitation ou tentative de reproduire avec des moyens spécifiques l'apparence de quelque chose. Jusqu'à l'invention de la photographie (Niepce 1822, Daguerre 1839), l'art est d'abord imitation — copie — de la réalité extérieure. Pour Platon, la *mimèsis* désigne la copie de la nature, le « trompe l'œil », soulevant de ce fait un problème philosophique puisque le monde réel est déjà une copie des Idées qui occupent le monde intelligible. La production de l'artiste est copie de copie, simulacre, elle est non seulement inutile — elle redouble le réel — mais nuisible parce qu'elle est tromperie. Les artistes doivent être chassés de la Cité ! Néanmoins, dans la République on trouve une clarification qui nous intéresse : par exemple à propos de l'exemple du lit, Platon distingue 1) « l'idée » du lit, intelligible, 2) le modèle, que l'artisan a en tête, 3) l'« objet sensible », lui-même, le lit fabriqué par le menuisier, enfin, 4) la « figure peinte » du lit dans le tableau. Les équivalents neuroesthétiques de cette distinction sont : le concept — l'image première, le « concetto » — l'objet fabriqué, enfin le tableau, représentation conceptualisée de l'objet.

Pour Aristote, l'art — la *technè* — est une activité humaine comme les autres, qu'il faut comprendre — en analyser les causes — avant de la condamner. La statue, par exemple, est faite de marbre (cause matérielle), par un sculpteur (cause motrice), selon une certaine forme (cause formelle), en vue d'une certaine fin (cause finale). L'imitation prolonge la nature et mérite notre éloge : « Apprendre est un plaisir non seulement pour les philosophes mais aussi pour les autres hommes ». Si on aime les images, c'est qu'en les regardant on apprend à connaître (Poétique ch. IV). L'activité artistique est une tendance naturelle, source de plaisir, instrument de connaissance, dont le métier mérite louanges. La *mimèsis* ne nous trompe pas. Nous faisons toujours la différence entre le réel et son image. Nous ne sommes pas aussi bêtes que les oiseaux de Zeuxis qui venaient picorer les grains de raisin qu'il avait peints. La représentation du « laid » peut être belle, le théâtre le prouve. Le spectateur se libère alors de ses émotions et de ses passions par procuration, c'est la *catharsis*. L'art est non seulement agréable mais utile pour l'individu. Il n'est pas simplement *mimèsis*

mais « re-présentation » avec ses propres codes : il n'imité pas seulement la nature mais « achève ce qu'elle n'a pu mener à bien », la prolonge en l'« idéalisant ». Il s'intègre donc à la nature.

Pierre Sauvanet a examiné en détail la critique de la mimèsis de l'art du romantisme à l'époque moderne. Pour Hegel, la simple imitation ne serait qu'une « caricature de la vie ». L'œuvre d'art est beaucoup plus : elle réalise « l'accord du sensible et de l'intelligible » avec plus de « vérité » dans les apparences. Elle est création de « l'esprit » (du cerveau).

Paradoxalement, quelquefois pour « faire vrai », il faut « faire du faux » : illusion des chevaux au galop avec les quatre pattes en l'air du Derby d'Epsom de Géricault ou position impossible de l'homme qui marche de Rodin. « C'est l'artiste qui est véridique et c'est la photographie qui est menteuse » écrit Rodin. « Car dans la réalité, le temps ne s'arrête pas ». Il n'y a pas d'œil innocent. Tout regard est façonné par une culture, une civilisation qui éloigne de facto de la mimèsis. Avec l'impressionnisme, la juxtaposition de couleurs pures et la touche introduisent un nouveau code de représentation réaliste. Avec Kandinsky et l'abstraction, « l'observateur doit apprendre à regarder les peintures comme la représentation d'un état d'âme, non comme la représentation d'objets ». Il distingue impressions, improvisations, compositions. Pour Mondrian, dans l'art abstrait « l'homme atteint une vision beaucoup plus profonde de la réalité sensible ». Pour Klee, « l'art ne reproduit pas le visible ; il rend visible », il change le regard, il nous apprend à voir.

Avec l'hyperréalisme et le surréalisme, une nouvelle mimèsis re-codée en « détrompe l'œil » se développe. Avec Magritte, des objets ou images déjà faits — journaux, étiquettes — s'introduisent dans le tableau. L'art n'est plus figuration mais « trans-figuration » du réel (Sauvanet).

Pour le neurobiologiste, la question de la « mimèsis » est liée à celle de la perception visuelle. Dans quelle mesure le sensible perçu est-il représenté de manière ascendante — de bas en haut (*bottom up*) — ou « instructive » ? Ou, au contraire, existe-t-il un contrôle descendant (*top-down*) majeur de la perception consciente ? Quelle est l'importance du détachement, de la mimèsis, dans la re-création d'une forme idéale de la nature ? Comment l'« intelligible » interagit-il avec le « sensible » dans le « monde intérieur » de l'espace esthétique conscient ? Les états d'âme de Kandinsky s'interprètent-ils sur la base d'états d'activité spontanée d'origine endogène voire d'hallucinations ? Que dire des qualificatifs de Kandinsky : impression, improvisation, composition... ?

Ou encore, en jouant avec les codes « l'artiste se peint ». Ce faisant, son cerveau est-il le « reflet » de la société comme le suggère Marx ou la société reflète-t-elle le cerveau de l'homme ? Somme toute, on peut dire que l'œuvre d'art partage des traits communs avec le « modèle scientifique » : elle est à la fois *réductrice* et *révélatrice*.

Revenons à la définition du beau. Dans l'Hippias majeur, Platon apporte une clarification importante. La beauté ne se manifeste que grâce à un rapport formel de *convenance* c'est-à-dire « le rapport entre les parties et un tout par lequel l'unité de ce dernier s'impose à la multiplicité des parties ». C'est l'*harmonia* ou *consensus partium* des stoïciens et d'Alberti (1485) ; « un accord et un tempérament si juste de toutes les parties ensemble » de Descartes, « un raisonnement caché que nous n'apercevons pas à cause qu'il se fait vite » pour Bossuet. « L'unité du tout naît de la subordination des parties ; et de cette subordination naît l'harmonie qui suppose la variété » pour Diderot ; « la perception des rapports [est le] fondement du beau avec la diversité des rapports aperçus ou introduits par les hommes » toujours pour Diderot.

Depuis les Grecs, les mathématiques offrent un excellent instrument pour maîtriser les relations entre le tout et les parties. Il y a donc une mathématique de la convenance. Son expression prend différentes formes. D'abord, la régularité ou répétition d'un même élément puis la symétrie : une première organisation calquée sur celle du corps. Pour les Grecs, la *συμμετρία* est la mesure de quelque chose par comparaison avec autre chose ; d'où l'analogie qui se manifeste par l'égalité des rapports  $a/b = c/d$  et la mise en relation avec un système rationnel comme celui des cordes vibrantes. Les solides réguliers de Platon (octaèdre, pyramide, cube, icosaèdre, dodécaèdre) attesteraient d'une harmonie imposée par le Démonstrateur au chaos initial de l'univers. La section dorée [ $\varphi = 1,618$  le nombre d'or] définit le rapport commun entre celui d'un petit segment (AC) et un grand segment (BC) et celui de l'ensemble (AC + BC) et le grand (BC). Clé de la beauté objective, de la convenance, en relation avec les proportions du corps humain (Vitruve) ? L'architecture, voire l'univers lui-même sont comparés à un être vivant ? L'univers à l'image de l'homme ? Ou l'homme à l'image de l'univers ?

Pour le neurobiologiste, la définition du beau soulève d'importantes questions de physiologie : la perception des rapports en peinture peut-elle être comparée à celle des rythmes endogènes et harmonisés sur le modèle de la musique ? La perception de la cohérence des parties au tout va-t-elle de pair avec celle de l'espace et de ses composants ego- et allo-centriques ? Enfin, si l'univers de l'art est celui d'un univers recomposé : en existe-t-il une fin ? La beauté est-elle la forme optimale d'adaptation à une fin ? Pour l'Hippias majeur la réponse est oui : il existe une beauté de l'utile. On la retrouve aujourd'hui avec la technique et le design. Un objet est beau lorsqu'il est apte à remplir sa fonction : principe formel de simplicité et d'économie. Diderot citant Shaftesbury : « qu'est-ce qu'un bel homme... c'est celui dont les membres bien proportionnés conspirent de la façon la plus avantageuse à l'accomplissement des fonctions animales de l'homme ». C'est également la réponse de Darwin avec la « sélection sexuelle ».

Pour Socrate, le beau serait aussi ce que produit le bien. Il y aurait équivalence entre beau et bien *καλοκαγαθός* : l'excellence pour les Grecs. Pour Platon dans

le Banquet : la beauté sera définie à partir de l'expérience du sujet amoureux ; l'échelle de beauté est déterminée par la qualité de l'intuition amoureuse.

### La lumière de l'Antiquité à nos jours

Pour Aristote « la vue est de tous les sens celui qui nous fait acquérir le plus de connaissances... » Métaphysique AI, 880 — d'où l'intérêt porté, dans la Grèce antique, pour la relation entre œil et objet. La doctrine du « *rayon visuel* » postule que le « feu visuel » jaillit de l'œil sous l'action de la lumière et va au contact des choses pour en éprouver la forme, la couleur ou d'autres propriétés. L'optique géométrique, d'inspiration euclidienne, postule un cône ou pyramide visuelle qui a l'œil pour apex, de même d'ailleurs que le paradigme expérimental contemporain des champs récepteurs ! Une autre doctrine antique est celle des « simulacres » d'Épicure, fines pellicules portant la forme de la chose visible qui se détachent des objets pour pénétrer dans l'œil. Enfin, Aristote propose un rôle du « milieu intermédiaire » entre voyant et visible — comme la transparence — qui change qualitativement lorsque se produit la vision. « La transparence en puissance devient transparence en acte ». La forme est reçue « sans sa matière » mais sa perception coïncide de manière absolue avec le monde : « la sensation est toujours vraie », manifeste d'une tradition empiriste, toujours d'actualité. Aristote poursuit l'analyse par une psychologie des facultés fort pertinente : il distingue, en effet, le *sens commun* qui discrimine entre perceptions et appréhende ce qu'elles ont de commun, l'*imagination* qui retient ce que les sens ont perçu avec persistance des images, *mémoire*, qui représente l'image comme quelque chose de passé et reconnaît la similitude de deux sensations successives. La mémoire rend possible « l'expérience » source de toute science authentique. Aristote dépasse la position empiriste pure lorsqu'il écrit qu'« il n'y a pas de science par la seule sensation » et qu'il faut « abstraire les objets de la sensation de leurs particularités ».

Un progrès capital de la compréhension de la propagation et de la perception du rayonnement lumineux se produit avec Ibn Al-Haytam ou *Alhazen*, opticien persan du X<sup>e</sup> siècle qui propose à juste raison que les rayons lumineux se propagent de l'objet à l'œil qui devient récepteur de la lumière. Mais il se trompe lorsqu'il propose que c'est le cristallin, et non pas la rétine, qui reconstitue l'image point par point avant son transfert par le nerf optique jusqu'au « siège de l'âme ». Il complète son « optique », semblable à celle d'Euclide mais en direction opposée, par la distinction : de l'*aspect* sensible (*aspectus*) et de la *connaissance* sensible (*intuitus*) qui fait intervenir des inférences implicites du jugement perceptif.

C'est finalement Johannes Kepler, l'astronome bien connu, qui en 1604 attribue à la rétine son rôle dans la perception visuelle par l'œil devenu instrument d'optique.

Il est précédé historiquement par une recherche sur deux dispositifs « artificiels ». 1) L'approche visuelle de la réalité du *tableau perspectif* : qui vise à faire illusion par une construction spatiale unifiée et solide et rompt avec la conception médiévale de l'art qui vise à représenter l'idée intérieure où les attributs symboliques suffisent. L'art du trecento (Duccio, Giotto) reprend la tradition illusionniste de la peinture gréco-romaine (Paestum, Pompéi) et par la perspective tente de simuler « artificiellement » sur la toile les causes de la vision naturelle. 2) Le développement d'instruments d'optique comme la *longue-vue* des artisans lunetiers, que Galilée tourne vers le ciel. Il montre de ce fait que notre connaissance du monde n'est pas bornée par les limites de nos sens naturels, ce qui porte la vision des hommes « beaucoup plus loin que n'avait coutume d'aller l'imagination de nos pères » (Descartes, *Dioptique* AT VI 81). Johannes Kepler se préoccupe des erreurs de la vision, en particulier lors de l'observation astronomique. Dans ses *Paralipomènes à Vitellion* (1604), puis dans la *Dioptique* (1611), il propose une théorie mathématique de la chambre obscure : les rayons lumineux pénétrant par un petit orifice se projettent sous la forme d'une image inversée sur l'écran blanc. Puis il étend le modèle à l'œil qui a pour ouverture l'orifice de la pupille et pour écran la rétine. Sur la rétine se forme une « peinture bidimensionnelle » de l'objet, « un être physique » propre, que l'observateur peut « voir » directement comme le représente Descartes dans une figure classique de sa *Dioptique*.

Descartes, dans sa *Dioptique* de 1637, propose une théorie rationnelle du télescope et, de ce fait, de la vision : de l'objet à l'œil et de l'œil aux « replis internes du cerveau » que l'âme « lit » de manière réciproque au niveau de l'interface pinéal.

Isaac Newton, enfin, s'interroge sur la nature de la lumière elle-même : la lumière blanche est-elle pure et homogène ? Les couleurs naissent-elles d'une modification de la lumière incidente par « affaiblissement » à l'occasion d'un (extravagant) mélange avec l'obscurité supposé depuis Aristote ? Selon Michel Blay, la chronologie des expériences de Newton est la suivante : dans une première expérience de 1665 (Carnet de notes), Newton observe un ruban bicolore, moitié bleu, moitié rouge, à travers un prisme et montre que le segment bleu se déplace plus près de la crête du prisme que le segment rouge (n° 6). Dans l'expérience dite « du prisme-de-Newton » (n° 7), Newton décrit (*a posteriori* semble-t-il) l'incidence sur le prisme d'un faisceau de lumière parallèle issu d'un orifice des volets d'une pièce sombre : les rayons également réfractés ne donnent pas sur le mur opposé un cercle mais une tache oblongue (7-8 pouces contre 1/3 de pouce) avec le bleu distant du rouge (de quelque 3 pouces) ; ce qui, avec l'expérience précédente, démontre la « réfrangibilité spécifique » des différents rayons. Enfin, avec l'« *experimentum crucis* » de 1672 (Lettre à Oldenburg, Secrétaire de la Royal Society), Newton utilise un second prisme pour étudier les rayons issus d'une partie seulement des « rayons réfractés par le premier spectre » : il démontre que les rayons traversant le second prisme conservent leur

couleur et leur degré de réfrangibilité. Newton en conclut que les couleurs sont des « propriétés originelles et innées différentes suivant les rayons » dont le « mélange » produit des « transmutations » apparentes de couleurs. Dans une dernière expérience, Newton place une lentille convergente sur le trajet de l'ensemble des rayons émergent du prisme et observe que la « lumière ainsi reproduite était parfaitement blanche ». La lumière blanche — conclut-il — est « un agrégat complexe de rayons dotés de toutes sortes de couleurs qui sont dardés de façon désordonnée dans différents points des corps luminescents ». Il existe même « un ordre social des couleurs avec succession ordonnée — comme dans l'arc en ciel — du rouge vif le moins réfracté au violet le plus réfracté ».

Dès cette époque, deux théories sur la nature de la lumière sont en débat : Hooke compare le rayon de lumière à une « corde vibrante » alors que Newton pense à une « multitude de corpuscules inimaginables » émis par les corps brillants.

Albert Einstein en 1905 réconciliera théorie corpusculaire et théorie ondulatoire en introduisant le photon-quantum d'énergie lumineuse qui voyage comme une onde.

James Clerk Maxwell à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, propose que la lumière fait partie d'un ensemble de radiations électromagnétiques — entre 370-730 nm — produit par le mouvement de particules chargées comme l'électron ou par le saut d'un « niveau d'énergie » à un autre. Dans ces conditions, la composition en longueur d'onde de la lumière du jour diffère de celle, beaucoup plus sélective — et froide — d'un tube fluorescent, la « couleur » d'un objet résultant des longueurs d'onde absorbées comparées à celles réfléchies. Par exemple, la surface rouge d'un tableau absorbe des longueurs d'ondes courtes (bleu, vert) et reflète des longueurs d'ondes longues (rouge).

La méthode Newtonienne, qui est retenue par l'Europe des Lumières, se résume à : 1) l'application de la méthode expérimentale telle que la demande Francis Bacon ; 2) la réduction du global complexe en éléments plus simples « briser le global continu en éléments discontinus » ; 3) la mathématisation de la physique, à la suite de Galilée, qui conduira à celle de l'univers (Laplace) et des phénomènes naturels et sociaux (Maupertuis). La théorie scientifique constitue un champ séparé et autonome à l'intérieur duquel on parvient à construire une explication du monde sans avoir à se référer à un plan divin — même si Newton est non seulement croyant mais alchimiste, cabbaliste et millénariste ! La séparation de la science et de la religion confère une nouvelle « dignité » à la connaissance scientifique toujours consciente de ses limites.

## L'œil

L'œil des vertébrés est un remarquable instrument d'optique dont le cristallin sert de lentille focalisant l'image visuelle sur la rétine. La couche sensible de la

rétine est constituée par des cellules réceptrices cônes et bâtonnets qui, elles mêmes, participent à un réseau neuronal fort complexe dont les cellules de sortie sont les cellules ganglionnaires et leur 1,5 million d'axones qui composent le nerf optique. Comme l'avait proposé pour la première fois Thomas Young dans sa Bakerian Lecture de 1802, il existe trois catégories de « particules » réceptrices de la rétine : trois catégories de cônes contenant chacun une des trois catégories de molécules photoréceptrices sélectionnées pour le rouge, le vert, le bleu. Les molécules photoréceptrices sont en réalité au nombre de quatre : la rhodopsine des bâtonnets et les trois opsines des cônes. Ce sont des protéines allostériques transmembranaires possédant chacune un spectre d'absorption distinct déterminé par l'environnement local du rétinale. Les gènes codant pour les opsines et la rhodopsine ont été identifiés et séquencés. Ils présentent d'importantes homologies entre eux et seulement quelques acides aminés différents : glutamate et tyrosines présents sur les hélices 2 et 5 sont responsables des changements spectraux. Des altérations héréditaires de ces gènes entraînent le daltonisme qui se manifeste par des modifications profondes de la vision des couleurs. La perception de la couleur est déterminée, au niveau de la rétine, par des mécanismes strictement moléculaires.

### Luminance

À côté de la couleur, les artistes parlent de « valeur », c'est-à-dire, en termes scientifiques, de la luminance d'une surface peinte. Est-elle plus claire, plus sombre ? La luminance spécifie la puissance rayonnée par une source lumineuse en relation avec la longueur d'onde telle qu'elle est perçue par le sujet. Elle se définit par  $B_\lambda = K_0 V_\lambda \beta_\lambda$  où  $K_0$  est un coefficient lié aux unités,  $B_\lambda$  la puissance énergétique par unité de surface  $\times$  par l'angle solide et  $V_\lambda$  un coefficient de visibilité relatif à la longueur d'onde  $\lambda$ .

La luminance joue un rôle critique dans la perception de la profondeur, du mouvement, de l'organisation dans l'espace. Les cônes interviennent de manière différentielle dans la discrimination de la luminance (la réponse à la lumière verte est 20 fois plus grande que la réponse à la lumière bleue) ; s'ajoutant à la contribution des bâtonnets, l'ensemble produit la réponse de luminance au niveau des cellules ganglionnaires de la rétine. La vision nocturne est aveugle aux couleurs et essentiellement due aux bâtonnets. « Entre chien et loup », la contribution des bâtonnets — plus sensibles au vert et au bleu — l'emporte sur celle des cônes combinés. Les rouges deviennent plus sombres et les bleus plus clairs : c'est le déplacement de Purkinje. Il n'y a donc pas de perception « absolue » mais *reconstruction* de la couleur par le cerveau.

### Cellules antagonistes à champ concentrique

Les neurones de la rétine effectuent un premier traitement de l'information visuelle. Steven Kuffler a défini, dès les années 50, un paradigme physiologique

toujours d'actualité, celui du champ récepteur. La rétine est stimulée avec un spot lumineux mobile alors qu'une cellule ganglionnaire unique de la rétine est enregistrée : la surface du stimulus, et donc de la rétine, entraînant une réponse, est appelé champ récepteur ; un spot circulaire de petite taille peut entraîner une réponse ON ; mais si l'on agrandit la taille du spot, la cellule devient silencieuse ; si l'on stimule maintenant avec un anneau lumineux, la cellule initialement silencieuse devient active après cessation du stimulus (réponse OFF) ; la cellule est centre ON pourtour OFF. Des cellules centre OFF pourtour ON sont également enregistrées. L'analyse approfondie des réponses des cellules ganglionnaires montre une réponse préférentielle aux frontières clair/sombre. L'illusion visuelle de la Grille de Hermann (1870), des taches grises apparaissent aux intersections d'une grille blanche entre carrés noirs, s'interprète sur la base de l'inhibition différentielle de cellules antagonistes à champ concentrique par quatre segments blancs mais pas par deux. D'une manière générale, les cellules antagonistes répondent à des changements brusques lumière/obscurité. Elles interviennent de manière privilégiée dans la reconnaissance du *dessin* ou du *contour* d'une forme que l'artiste trace sur sa toile pour la définir, même si cette frontière « dessinée » n'existe pas dans la nature.

Des cellules antagonistes à champ concentrique sont également enregistrées dans le corps genouillé latéral où se projettent les axones des cellules ganglionnaires de la rétine. On y trouve trois types de cellules antagonistes : les premières à petit champ récepteur avec centre sélectif pour le rouge, le vert ou le bleu ; les secondes ne répondent pas à la lumière blanche mais sont excitées par une couleur, inhibées par la couleur complémentaire, ex : rouge ON/vert OFF... ; les troisièmes interviennent différemment dans le système Où ? aveugle aux couleurs, ou dans le système Quoi ? sensibles aux couleurs.

### **Reconnaissance des formes, couleurs, mouvement**

Les voies visuelles, de la rétine au corps genouillé latéral puis au cortex cérébral, maintiennent une cartographie précise, avec croisement pour la partie nasale de la rétine et sans croisement pour la partie temporale au niveau du corps genouillé latéral. Les méthodes d'imagerie cérébrale, tant avec le 2-déoxyglucose C14 que par résonance magnétique fonctionnelle, permettent de retrouver l'image du stimulus avec des frontières très nettes mais subissant des transformations mathématiques analogues à celles suggérées par d'Arcy-Thompson et qui se poursuivent de carte en carte, jusqu'au cortex préfrontal (Tootell). Il y a donc, en accord avec la position empiriste, un « isomorphisme ascendant » de la représentation du monde extérieur qui a, nous le verrons, comme contrepartie ce qui peut être appelé un « égomorphisme descendant » de haut en bas.

L'analyse très fine de Sereno et Tootell par IRMf avec des stimuli soit en damier semi-circulaire tournant soit en anneau épais se dilatant et se contractant, révèle des cartes d'angles isopolaires et d'excentricité dont le contour *varie* de

manière significative. Il est important de souligner que, en dépit de cette variabilité anatomophysiologique, il y a *constance de l'image perçue*.

Hubel et Wiesel ont fondé la recherche sur la physiologie des neurones du cortex visuel primaire en enregistrant des cellules individuelles en réponse à des stimuli du champ visuel. Ils n'ont enregistré de réponse électrique que lorsqu'une partie du champ visuel est stimulée, la réponse optimale se produisant avec une barre lumineuse orientée dans une direction privilégiée. Hubel et Wiesel ont distingué : des cellules « simples » qui répondent à une barre lumineuse, des cellules « complexes » qui sont stimulées par une fenêtre lumineuse avec une orientation et une position particulières et d'autres cellules à spécificité diverse. Certaines sont sensibles au mouvement (simples, unimodales ou bimodales ; cellules simples inhibitrices centrales) d'autres à la vitesse du stimulus... Ces cellules sont d'autre part organisées en colonnes verticales avec spécificité d'orientation et/ou dominance oculaire.

Les lésions du cortex visuel primaire peuvent entraîner une hémianopsie : demi champ contralatéral aveugle (lésion totale  $V_1$  d'un hémisphère), un scotome : quadrant supérieur demi champ contralatéral aveugle (lésion lèvre inférieure  $V_1$ ) ou une quadranopsie (grande lésion de la lèvre inférieure de  $V_1$ ). D'autres lésions hémisphériques entraînent la perte de la vision des couleurs ou la perte de la perception du mouvement.

### **Importance du contexte coloré**

Edwin Land (1909-1991) a profondément marqué les recherches sur la perception de la couleur en démontrant l'importance du contexte coloré. Dans une série d'expériences devenues célèbres, il place le sujet devant un « Mondrian » expérimental composé de la juxtaposition de rectangles de couleur et de dimensions variées de manière telle que chaque rectangle soit environné de au moins deux couleurs différentes. Il illumine le tableau avec trois projecteurs de longueurs d'ondes longue, moyenne et courte. Il éclaire d'abord un seul rectangle (ex : le vert) par les trois projecteurs à la fois, le reste du tableau restant dans l'obscurité : le rectangle apparaît blanc/gris. Puis par un seul projecteur (ex : longueur d'onde longue) il apparaît rouge. Si l'on illumine tout le tableau par les trois projecteurs à la fois, il apparaît désormais coloré et le rectangle qui était « blanc » dans l'expérience précédente devient vert. La couleur perçue dépend non seulement de la lumière réfléchie par la surface considérée mais aussi par les surfaces adjacentes. La perception de la couleur d'une surface définie dépend donc très directement de son contexte coloré. Le changement du rapport des intensités des trois projecteurs ne change pas de manière dramatique la perception de la couleur de la surface considérée : elle est toujours perçue comme verte. Il y a « constance » des couleurs : un phénomène déjà reconnu par Helmholtz, qui fait que les couleurs d'un tableau apparaissent globalement les mêmes à la lumière naturelle ou artificielle.

Land a proposé une théorie biophysique dite du retinex qui rend compte du phénomène de constance des couleurs. Le cerveau se libère des énergies absolues, en d'autres termes, des longueurs d'onde précises. Il « reconstruit » l'aspect coloré d'un objet du monde extérieur en extrayant un paramètre « invariant » physique de celui-ci. Pour Land, celui-ci serait la « réflectance »  $\rho_\lambda$  de l'équation  $B'_\lambda = \rho_\lambda B_\lambda$  en lumière monochromatique qui varie avec  $\lambda$  selon l'objet. La « couleur » de l'objet dépendrait de la variation de la réflectance avec la longueur d'onde, c'est-à-dire de la diffusion (et de l'absorption) relative des diverses longueurs d'onde. L'examen par trois canaux différents et indépendants de plusieurs surfaces colorées permet au cerveau d'extraire de la réflectance spectrale des trois surfaces considérées, l'invariant « couleur » que perçoit le sujet.

Sur le plan physiologique, Zéki et ses collègues ont enregistré des types cellulaires susceptibles d'intervenir dans l'analyse suggérée par Land : 1) cellules ganglionnaires de la rétine ajoutant et soustrayant les signaux venus des cônes ; 2) cellules du thalamus centre rouge-vert-bleu, rouge ON - vert OFF, vert ON - rouge OFF, bleu ON - jaune OFF ; 3) cellules du cortex cérébral, « sensibles aux longueurs d'onde » des VI, répondant à la composition en longueur précise, ou « sensibles à la couleur », répondant à la couleur perçue (chez le singe et chez l'homme) à la couleur perçue dans son environnement coloré.

Margaret Livingstone a montré que le système des trois types de cônes tel qu'on le trouve chez les primates et l'homme est relativement récent dans l'évolution. Chez les non primates, on trouve seulement un système de deux types de cônes qui s'ajoute à celui des bâtonnets-luminance, beaucoup plus universel.

### Reconnaissance des visages

Pour Emmanuel Levinas, « la relation au visage est d'emblée éthique ». Elle est évidemment essentielle dans la vie sociale de l'homme : par exemple, identification de personnes familières ou célèbres, évaluation de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des émotions... aide à la compréhension du langage parlé (lire sur les lèvres), suivi du regard, compréhension des intentions. Il existe des bases neurales bien définies de ces diverses fonctions. D'abord, des lésions corticales définies (bilatérales temporo-occipitales) entraînent un déficit de la reconnaissance du visage ou prosopagnosie. Young a proposé un modèle neuronal minimum déjà fort complexe de la reconnaissance des visages qui fait intervenir : 1) encodage structural ; 2) unités de reconnaissance des visages ; 3) nœuds d'identité de personnes ; 4) générateur de noms. La reconnaissance de visages familiers vs non familiers est automatique et peut déclencher une réponse électrodermique — non consciente — chez certains sujets prosopagnosiques. Par contre, l'identification de la personne et la production du nom demandent l'accès à l'espace conscient quelquefois avec « effort d'attention » !

### Organisation parallèle et hiérarchique des voies visuelles

Le nombre de représentations corticales de la rétine augmente au cours de l'évolution en parallèle avec l'accroissement de surface relative du cortex cérébral et plus particulièrement du cortex frontal. Il passe de 3-4 chez les mammifères primitifs, à 15-20 chez les primates, 32 chez le macaque et vraisemblablement beaucoup plus chez l'homme. Selon Van Essen, les 32 aires du macaque seraient reliées entre elles par 305 types de connexion en réseau réciproque avec au moins 10 niveaux hiérarchiques — et un important parallélisme.

Dans un travail fondateur, Semir Zéki, dans les années 70, a montré que ces aires multiples, s'organisaient en voies spécialisées respectivement dans la signalisation de l'orientation ( $V_1$ ,  $V_3$ ,  $V_{3A}$ ), de la couleur ( $V_4$ ) et de la direction (ST3). En fait, cette spécificité n'est pas absolue et un chevauchement existe entre aires. D'autre part, une manière alternative de définir les voies visuelles se fonde sur la distinction entre couches parvocellulaires (voie P) et magnocellulaires (voie M) du corps genouillé latéral. Celles-ci se projettent respectivement : 1) voie M sur  $V_1$ ,  $V_3$ ,  $V_5$  et constitue la « voie dorsale » ou *système Où ?* spécialisé dans la perception du mouvement, de la forme, de la séparation figure/fond et de l'organisation de la scène visuelle dans l'espace ; 2) voie P sur  $V_1$ ,  $V_4$  et constitue la « voie ventrale » ou *système Quoi ?*, spécialisé dans la reconnaissance des objets, des visages et la perception des couleurs.

La plupart des artistes utilisent ces deux systèmes de manière privilégiée et différentielle : Mondrian, par exemple, la voie P, Bury la voie M. Isia Leviant, par exemple, a réussi à créer une illusion de mouvement à partir de cercles concentriques rayonnants fixes interprétée comme due à une interaction « illusoire » entre voies dorsale et ventrale.

### Vision des couleurs

Thomas Young, dans un célèbre article des *Philosophical Transactions* de la Royal Society, publié en 1801, propose la première formulation explicite de la théorie trichromique de la perception de la couleur : « un nombre limité... » « de particules » capables de vibrer à l'unisson avec chaque « ondulation possible »... « par exemple aux trois couleurs primaires rouge, jaune et bleu ».

Helmholtz (1860) adopte la notion de « 3 catégories de fibres » mais introduit l'idée complémentaire que chaque catégorie de fibres répond à plusieurs longueurs d'ondes différentes, avec un maximum de sensibilité. Toutefois, plusieurs problèmes se trouvent posés par la théorie newtonienne de la couleur. Le premier est celui de la relation des couleurs entre elles. Pour Newton, il y a continuité du spectre, passage d'une couleur à l'autre suivant un « cercle des couleurs ». À cette conception s'oppose celle des couleurs antagonistes (Goethe 1810, Hering 1874) : les 4 couleurs rouge, vert, jaune, bleu sont considérées comme *couleurs primaires* mais s'excluent mutuellement rouge/vert en jaune/bleu comme *couleurs*

*complémentaires* ou « antagonistes ». La théorie prédit la perception de millions de couleurs perçues à partir de 3 types de récepteurs seulement. Un moniteur d'ordinateur peut produire 17 millions de couleurs distinctes. D'Aristote à Goethe, on le sait, la couleur est supposée résulter du mélange de blanc et de noir, de clair et d'obscur !

Le Père Castel, jésuite éclairé, ami de Jean-Philippe Rameau, s'oppose curieusement aux théories de Newton (il n'accepte pas la continuité du spectre !) mais distingue utilement la teinte (hue) de la valeur (tone) ou *chiaro oscuro*. Il revient sur une question ancienne mais importante pour nous, les relations « harmoniques » entre sons et couleurs. Gioseffe Zarlino propose une théorie de l'harmonie des sons : le *tetra corde* ( $1 + 2 + 3 + 4 = 10$ ) dont les rapports donnent l'octave, la quarte et la quinte. Pour François d'Aquilon (1613), il y aurait concordance des sons et couleurs : les relations entre couleurs primaires/et secondaires ainsi que leur dérivation à partir du noir et du blanc se superposeraient à celles des sons. Le Père Castel poursuit en proposant un « clavecin oculaire » (1725) qui jouerait des séquences de couleurs comme des séquences de notes. Il propose un « octave » de 12 couleurs correspondant aux 12 notes de la gamme avec 4 demi-tons. La machine fut construite en 1754, de la taille d'un homme, avec 60 vitraux de couleurs et 500 lampes, la touche appuyée fait apparaître une lampe derrière la fenêtre considérée. Diderot s'y intéresse, à la différence de Voltaire et d'Hogarth ; l'impact est beaucoup plus théorique que pratique. La relation musique/peinture sera réexaminée dans le Cours de l'année prochaine.

Une autre conséquence — très pratique — de la théorie des couleurs de Newton et Young sera l'impression en couleurs, réalisée dès 1725 par Jacques Christophe Leblon (1667-1741). Dans son « *coloritto* » de 1725, publié à Londres, il réduit les 7 couleurs du prisme de Newton à 3 couleurs fondamentales bleu, jaune, vert dont la combinaison donne toutes les couleurs possibles. Leblon sélectionne des encres transparentes susceptibles de se mélanger sans se nuire et superpose l'impression de trois plaques gravées différentes, chacune pour une des trois couleurs. Il en résulte la célèbre estampe d'une Tête de jeune fille ou du Portrait du Cardinal de Fleury. Leblon meurt en 1741 et son élève Jacques Fabien Gautier-Dagoty exploite le procédé — en vole le secret — s'attaque à Newton mais réalise un ensemble exceptionnel de planches anatomiques en couleur.

### **Les recherches récentes sur la biophysique de la couleur**

Charles Gross et ses collègues, dès 1972, ont identifié pour la première fois dans le cortex temporal du singe des unités qui répondent sélectivement aux visages tant du singe que de l'homme. La spécificité est remarquable : ils ne répondent plus lorsqu'on efface les yeux ou coupe l'image en morceaux et ne sont pas sensibles à la présentation de mains ou d'autres objets. Ils répondent différemment aux images de tête de face ou de profil, ainsi qu'aux expres-

sions du visage : bâillement, menace, sourire... direction du regard (cf. « cellules élaborées » de Tanaka et observations de Perret). Les expériences faites chez le bébé (résumées par Johnson & Morton 1991) avec des visages schématiques montrent que le nouveau-né de 9 minutes reconnaît les traits du visage — il possède un « savoir inné » ou « conspec ». Par contre, la même expérience échoue avec un bébé de 3-5 mois. Un nouveau processus s'établit au cours du développement, un nouvel apprentissage des traits réels du visage s'établit : il s'agit de « conlerns ». De nombreux artistes ont exploité ces dispositions cérébrales en représentant visage et mains et leur mode d'expression combiné. Un exemple très frappant est celui du tableau de Philippe de Champaigne « Madeleine repentante » du Musée de Rennes où l'artiste combine admirablement expression du visage et disposition des mains.

### **Empathie, sympathie et création artistique**

Ellen Dissanayake dans son *Homo Aestheticus* de 1992 débat de la relation entre émotion esthétique et empathie. Pour elle, création et contemplation esthétique constituent au premier chef une relation « empathique ». Le mot « empathy » apparaît en 1904 comme traduction de *Einfühlung* créé par Theodore Lipps en 1897 pour qualifier la « capacité de s'identifier à autrui, de ressentir ce qu'il ressent ». Il se distingue de la « sympathie » ou « participation à la souffrance d'autrui », de « celui qui éprouve de la compassion » et de « l'altruisme » créé par Auguste Comte « disposition innée de l'être humain à la bienveillance à l'égard des autres membres de sa communauté et qui co-existe avec l'égoïsme », où « l'intérêt personnel est subordonné à celui de ses semblables, sans motivation religieuse ». « L'empathie n'entraîne pas nécessairement de sympathie ». « La violence intentionnelle existe » — la guerre en est l'exemple.

Nous avons défini l'*art*... « comme communication symbolique intersubjective avec des contenus émotionnels variables et multiples » dans laquelle l'*empathie* intervient comme « dialogue intersubjectif *entre* les figures, empathie du spectateur *avec* les figures et entre l'*artiste* et le *spectateur*, mettant en œuvre capacité d'attribution, théorie de l'esprit... ». Pour Theodore Lipps (1897), « les courbes vigoureuses et jaillissantes d'une colonne dorique m'apportent de la joie en me rappelant ces qualités en *moi-même* et du plaisir que j'éprouve à les voir *chez les autres* ». Selon lui, l'« empathie esthétique » s'explique sur la base d'une « imitation intérieure » qui « prend place dans ma conscience seulement pour l'objet observé... C'est l'imitation esthétique ». L'appréciation d'une œuvre d'art résulte, selon lui, « de la capacité du spectateur de projeter sa personnalité sur l'objet de contemplation » (*Aesthetic* 1903). Freud lui-même utilise le terme *Einfühlung*. Les théories esthétiques désormais incluent le « contenu symbolique », la « mimésis idéationnelle », en particulier pour les arts primitifs. L'art abstrait peut même être inclus dans cette approche par son organisation, sa régularité qui remplacent le « chaos » du monde, le contrôlent.

Les bases neurales de l'empathie et même de la sympathie sont désormais abondantes. Nous avons déjà mentionné les neurones du cortex temporal du singe répondant à l'expression des émotions, l'intentionnalité d'action. Nous connaissons également la contribution importante du système limbique dans les bases neurales des émotions (voir Panksepp 1982) : positives « vers l'autre » (désir, motivation) ou « contre l'autre » (colère) où des ensembles de neurones et des neurotransmetteurs distincts (dopamine vs acétylcholine) interviennent de manière combinatoire et différentielle. L'imagerie cérébrale souligne les relations étroites existant entre système limbique (aire cingulaire, amygdale) et cortex préfrontal (souligné par McLean dès 1973).

Artistes et scientifiques se sont conjointement intéressés à l'expression des émotions et à leurs bases neurales. Charles Le Brun emprunte à Vésale et à Descartes un modèle du cerveau où la glande pinéale « est le lieu où l'âme reçoit les images des passions, le sourcil [localisé au niveau de la pinéale] est la partie de tout le visage où les passions se font mieux connaître... ». « Le mouvement du sourcil qui s'élève au cerveau exprime toutes les passions les plus douces ; celui qui incline du côté du cœur représente celles qui sont les plus farouches et les plus cruelles ». Charles Le Brun doit être crédité pour cette première tentative « neuroesthétique » bien oubliée depuis par nos historiens d'art. Charles Bell (1806) poursuit la démarche de Le Brun en décrivant les muscles du visage engagés dans l'expression des émotions. Au même moment, Gall propose le modèle phrénologique qui met en correspondance territoires du cortex cérébral et facultés psychologiques innées. Les artistes de l'époque, comme David d'Anger, Dantan, Courbet... s'en inspirent abondamment. Duchenne de Boulogne poursuit de Gall et Bell en stimulant électriquement (faradisation) les muscles et les nerfs innervant ces muscles, directement concernés par l'expression des émotions par les traits du visage.

La capacité d'attribution ou « théorie de l'esprit » est une prédisposition particulièrement développée de l'espèce humaine : 1) de se représenter les états mentaux d'autrui, et d'attribuer aux autres connaissances, croyances, émotions ; 2) de reconnaître une différence/identité entre les états mentaux des autres et des siens. « Les neurones miroirs » découverts par Rizzolatti dans l'aire prémotrice (6) du lobe frontal du singe pourraient être une première implémentation des systèmes des neurones engagés dans la capacité d'attribution. Ils entrent en activité à la fois lors de la perception (chez autrui) et la performance (chez soi) d'un geste moteur complexe (porter une cacahuète à la bouche). Des homologues des neurones miroirs seraient présents dans l'aire de Broca chez l'homme et pourraient intervenir dans l'imitation mais aussi dans la communication par le langage et pourquoi pas l'activité esthétique ! Un mois après la naissance, le bébé interagit avec sa mère par des expressions faciales avec imitation et innovation. Le chimpanzé répond positivement à l'épreuve du miroir. Chez les schizophrènes, la capacité d'attribution et ses corrélats d'imagerie cérébrale (activation du cortex préfrontal) sont profondément altérés. « L'artiste façonne dans l'imaginaire une

œuvre réelle à travers laquelle il retrouve les autres hommes » ; il s'intéresse au portrait et souvent à l'autoportrait avec une dimension qui, bien sûr, dépasse la simple description de soi (voir Rembrandt, Poussin).

La recherche sur les bases neurales de la sympathie s'est enrichie récemment de résultats sur l'imagerie cérébrale de la perception de la douleur chez le sujet lui-même soumis à une stimulation douloureuse et chez le sujet observant un partenaire (en excellente relation avec lui) soumis à la même stimulation.

On peut distinguer des réseaux *partagés* pour la douleur appliquée à soi et à l'autre et des réseaux *propres* à la douleur subie par soi. Une neurobiologie de la sympathie est donc possible (C. Frith).

Il en est désormais de même de la sympathie et de l'« inhibiteur de violence », dispositif inné destiné à faire cesser la violence de l'agresseur (signes de souffrance, de détresse, pleurs, cris... entraînent un arrêt de l'agression) et appellent à la compassion. Le patient sociopathe, avec personnalité antisociale, violent, sans remord (ex. : criminel en série) présenterait une altération de l'inhibiteur de violence (avec déficit préfrontal) sans atteinte de la capacité d'attribution. Le groupe de Jonathan Cohen a récemment obtenu des images cérébrales qui diffèrent lorsque le sujet juge une situation moralement acceptable ou pas. Le paradigme est celui du trolleybus qui a perdu le contrôle de sa vitesse et contient 5 personnes qui seront tuées sauf si un aiguillage est changé ce qui entraîne la mort d'une personne (n° 1). L'alternative est que les 5 personnes ne peuvent être sauvées que si un étranger est poussé sur les rails et dans ces conditions sera tué (n° 2). La situation 1 paraît moralement plus acceptable que la situation 2 même si le bilan humain est le même. La comparaison des images cérébrales dans le cas 1/cas 2 révèle une différence au niveau du cortex frontal médian et de la circonvolution cingulaire postérieure. Il y a donc des bases neurales du jugement moral et plus particulièrement de la « sympathie ».

L'artiste exploite ces dispositions « par son témoignage, il convoque le spectateur à partager sa conception du monde, il incite le spectateur à contester une intolérable réalité ». C'est le cas de Géricault avec le « Radeau de la Méduse », de John Hartfield avec « Comme au Moyen Âge », d'Otto Dix avec le « Soldat mort » ou Pablo Picasso avec ses « Têtes qui pleurent ». « Toujours à mi chemin entre le schème et l'anecdote, le génie du peintre consiste à *unir* une connaissance *interne* et *externe* » (Lévi Strauss).

### **Synthèse mentale et capacité d'éveil**

Pour clore le cours de l'année 2004, une analyse plus « globale » de la contemplation et de la création de l'œuvre d'art a été présentée avec : 1) les contemplations-explorations actives ; 2) des sens au sens : entre perception et vision intérieure, hallucinations et rêve ; 3) une synthèse consciente.

« Contempler c'est explorer ». Devant un tableau, le spectateur n'est pas passif : au contraire, il explore l'œuvre de manière active, passe de la vision globale à la vision de détails, en adoptant un style projectif. « La vision est suspendue au regard, on ne voit que ce que l'on regarde » écrit Merleau-Ponty ; l'exploration de la peinture engage le mouvement des yeux et l'orientation du regard. L'exemple classique est celui de l'exploration du tableau de Répine de la galerie Tretyakov « Ils n'ont pas attendu » par Alexandre Luria. Celui-ci montre que le mouvement des yeux varie en observation libre ou suivant une consigne comme « la situation matérielle de la famille », « l'âge des personnages »... Il n'est jamais au hasard, alors qu'il l'est dans le cas du malade opéré pour une tumeur du lobe frontal. Il y a donc une contribution majeure du cortex préfrontal dans l'exploration du tableau. « La contemplation est résolution de problème » (Grégory).

Il y a donc, à la fois, mouvement de bas en haut (bottom-up) et de haut en bas (top-down) dans l'exploration du tableau. L'œuvre d'art peut donc être conçue comme « modèle subjectif et cohérent de la réalité » qui serait à la rencontre de visions intérieures et de perceptions extérieures — en quelque sorte, un “rêve partagé” (JPC 1987). Cette faculté d'éveil que manifeste l'œuvre d'art fait intervenir le rappel sélectif de mémoires autobiographiques et de systèmes symboliques, de représentations socioculturelles dans leur contexte historique. Les hallucinations surgissent dans l'espace conscient en dehors de la volonté du sujet. L'imagerie cérébrale de patients schizophrènes en proie à des hallucinations montre une activation des noyaux subcorticaux, des structures limbiques et parahippocampiques. Il est bien sûr prématuré de dire si de tels processus interviennent ou non dans la création artistique. Goya a illustré, par exemple, avec ses « Désastres et la guerre » de 1820, la rencontre de la réalité avec le cauchemar, l'hallucination. Il n'est pas le seul. Il est intéressant de noter qu'un arsenal assez riche de substances hallucinogènes, comme le LSD ou la marijuana, est fort connu et parfois même des artistes, depuis les indiens huichols jusqu'à Michaux. Cowan a élaboré la théorie suivant laquelle les formes géométriques des hallucinations sont constantes — il y aurait quatre catégories principales — qui reflètent, par transformation, l'architecture neuronale des relations rétinocorticales. Enfin, l'imagerie cérébrale de la perception allocentrique vs égocentrique de l'espace architectural révèle des différences marquées au niveau de l'hippocampe, des lobes parahippocampiques et temporal bilatéral médian.

Enfin, le modèle de l'espace de travail conscient neuronal (Dehaene & Changeux) permet de rendre compte simplement de la synthèse consciente qui se produit lors de la contemplation de l'œuvre d'art « synthèse de représentations entrecroisant des sens multiples ». « Voir, c'est déjà une opération créatrice qui demande un effort » (Henri Matisse). Une « synthèse singulière et inattendue de la raison et des émotions » (JPC) prend place au niveau de l'espace conscient. L'art devient un modèle de communication sociale qui crée une tension imprévue entre réel contraignant et désirs et utopies de l'homme en société. *Il incite à un rêve partagé plausible et réconciliateur.*

## COMPTE-RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

**1) Compréhension rationnelle du mode de liaison des ligands des récepteurs nicotinniques** (Thomas Grutter, Nicolas Le Novère et Jean-Pierre Changeux, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2004, 4, 645-50)

La structure atomique de l'Acetylcholine Binding Protein AChBP, une protéine cholinergique de mollusque, dont la séquence est homologue du domaine extracellulaire amino-terminal du récepteur nicotinnique offre un système particulièrement approprié pour la modélisation du récepteur de l'acétylcholine et de ses ligands. Un modèle tridimensionnel de ce domaine N-terminal a été construit par imagerie moléculaire sur ordinateur et divers agonistes (acétylcholine, nicotine et épibatidine) et antagonistes (alpha-bungarotoxine) nicotinniques du récepteur ont été arrimés dans la poche de liaison des ligands nicotinniques. Ces modèles d'arrimage encore hypothétique offrent une base structurale de départ pour la conception rationnelle d'agents pharmacologiques se liant aux conformations de repos, actives ou désensibilisées de la protéine réceptrice. Ces modèles ouvrent la voie à une pharmacologie nicotinnique potentiellement importante sur le plan médical.

**2) Un microdomaine protéique extracellulaire contrôle l'up-regulation des récepteurs nicotinniques de l'acétylcholine par la nicotine** (Jérôme Sallette, Sébastien Bohler, Pierre Benoit, Martine Soudant, Stéphanie Pons, Nicolas Le Novère, Jean-Pierre Changeux et Pierre-Jean Corringer. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 18767-75)

Dans le cerveau du fumeur comme dans le cas du cerveau de rongeur ou des cellules en culture exprimant des récepteurs nicotinniques, le traitement chronique par la nicotine provoque un accroissement du nombre total de récepteurs de haute affinité pour l'acétylcholine et la nicotine, un phénomène appelé up-regulation. Cette up-regulation, provoquée par la nicotine 1 mM, peut atteindre six fois pour les récepteurs nicotinniques  $\alpha 3\beta 2$  exprimés de manière transitoire dans les cellules HEK293 tandis qu'il est beaucoup plus petit ou plus réduit pour les récepteurs  $\alpha 3\beta 4$ , ce qui permet d'envisager une analyse systématique au niveau moléculaire des mécanismes de l'up-regulation. Dans ce système d'expression, les sites de liaison sont principalement intracellulaires comme le montre la liaison d'épibatidine H3 et la compétition par un ligand imperméant la carbamylcholine. L'analyse systématique des chimères  $\beta 2\beta 4$  démontre que : 1) le domaine extracellulaire contribue de manière critique à l'up-regulation. 2) Seuls les résidus qui relèvent des deux segments  $\beta 2$  74-89 et 106-115 confèrent l'up-regulation à  $\beta 4$  essentiellement en provoquant la diminution du nombre de sites de liaison en l'absence de nicotine. Sur un modèle tridimensionnel du récepteur  $\alpha 3\beta 2$ , ces acides aminés forment un microdomaine compact qui contribue principalement à l'interface entre sous-unités mais est aussi en relation avec le site de liaison de l'acétylcholine. 3) Le microdomaine  $\beta 4$  est suffisant pour conférer à  $\beta 2$  une

up-regulation de type  $\beta 4$ . 4) Ce microdomaine contribue de manière équivalente aux différences d'up-regulation entre  $\alpha 4\beta 2$  et  $\alpha 4\beta 4$ . Nous proposons que la nicotine en se liant aux oligomères immatures entraîne une réorganisation conformationnelle de ce microdomaine, renforce l'interaction entre sous-unités adjacentes et, de ce fait, facilite un processus de maturation vers un récepteur de haute affinité. Ce mécanisme pourrait être capital pour la dépendance à la nicotine puisque le récepteur  $\alpha 4\beta 2$  est le sous-type qui montre le plus haut niveau de up-regulation dans le cerveau.

**3) Ciblage sub-cellulaire différent pour les récepteurs nicotiniques  $\alpha 3\beta 4$  et sérotoninergique 5-HT<sub>3A</sub> dans les neurones hippocampiques** (Régis Grailhe, Lia Prado de Carvalho, Yoav Paas, Chantal Le Poupon, Martine Soudant, Piotr Bregestovski, Jean-Pierre Changeux et Pierre-Jean Corringer. Eur J. Neurosci., 2004, 19, 855-62)

Les récepteurs de l'acétylcholine et le récepteur de la sérotonine 5-HT<sub>3</sub> font partie d'une superfamille de récepteurs canaux engagés dans la transmission synaptique rapide dans le système nerveux. L'élucidation de leur trafic intracellulaire jusqu'à la membrane du neurone ainsi que de leur ciblage aux divers compartiments sub-cellulaires jouent un rôle décisif dans la compréhension de leur rôle physiologique. Pour étudier la distribution cellulaire de ces récepteurs, nous avons étiqueté la partie N-terminale des sous-unités du récepteur nicotinique  $\alpha 3\beta 4$  de la sous-unité 5-HT<sub>3A</sub> avec les protéines fluorescentes cyan et jaunes (CFP, YFP). Les protéines de fusion ont été coexprimées dans des cellules de rein embryonnaire (HEK-293) où elles s'assemblent en récepteurs canaux fonctionnels ainsi que dans des cultures primaires de neurones hippocampiques. La microscopie de fluorescence des cellules révèle que l'hétéropentamère  $\alpha 3$  CFP- $\beta 4$  et YFP- $\alpha 3\beta 4$  sont essentiellement distribués dans le reticulum endoplasmique où l'homopentamère YFP-5HT<sub>3A</sub> a été localisé à la fois au niveau de la membrane plasmique et dans les compartiments intracellulaires. D'autre part, le récepteur YFP-5-HT<sub>3A</sub> est ciblé sur les micropodia des cellules HEK293 et dans les épines dendritiques des neurones hippocampiques où il est accessible à des agents fluorescents spécifiques appliqués de l'extérieur. Le ciblage efficace de YFP est en accord avec l'enregistrement de courants provoqués par la sérotonine (dans le domaine des nA) enregistré par voltage imposé sur cellules entières HK293 transfectées. Par contre les récepteurs  $\alpha 3\beta 4$ -nAChRs exprimés dans les mêmes cellules donnent des réponses évoquées par la sérotonine beaucoup plus faibles. Dans l'ensemble, les résultats de fluorescence et d'électrophysiologie présentés ici démontrent que les récepteurs  $\alpha 3\beta 4$  de l'acétylcholine ont une localisation essentiellement intracellulaire et que les récepteurs 5-HT<sub>3A</sub> ont une expression principale de surface.

**4) *Changements de structure quaternaire provoqués par la phosphorylation de la protéine GA et conséquences sur l'activation transcriptionnelle*** (Morten Sunesen, Monique Huchet-Dymanus, Morten Christensen et Jean-Pierre Changeux. *Mol. Cell. Biol.*, 2003, 2, 8008-8018)

L'enrichissement en récepteur nicotinique de l'acétylcholine du sommet des plis sous-neuraux de la membrane post synaptique est un processus central du développement de la jonction neuromusculaire des vertébrés. Cet enrichissement résulte d'une part de la transcription sélective des gènes du récepteur dans les noyaux sous-synaptiques ou « fondamentaux » et il a été montré récemment que le facteur de transcription GABP joue un rôle important dans cette expression compartimentalisée. Le facteur neurotrophique héréguline active la transcription des gènes du récepteur dans les cellules en culture en stimulant une cascade de protéine kinases. Il a été suggéré que, dans cette chaîne de signalisation, GABP est activé par phosphorylation mais les mécanismes engagés restent mal connus. Pour comprendre les effets de la phosphorylation de GABP par l'héréguline, nous avons examiné les conséquences de cette phosphorylation sur la localisation cellulaire, la liaison à l'ADN, la transcription et la mobilité de la protéine GABP. Nous démontrons que la phosphorylation provoquée par l'héréguline change de manière dramatique l'activité transcriptionnelle et la mobilité de GABP. Tandis que la phosphorylation de GABP $\beta$  semble être facultative dans ces changements, la phosphorylation de GABP $\alpha$  paraît cruciale. En utilisant la résonance de fluorescence par transfert d'énergie, nous avons montré, de plus, que la phosphorylation de la thréonine 280 de GABP $\alpha$  entraîne une réorganisation de la structure quaternaire de GABP. L'ensemble de ces résultats est en faveur d'un modèle selon lequel les changements de structure de GABP provoqués par la phosphorylation engagent cette molécule dans des interactions qui conduisent à l'activation transcriptionnelle.

**5) *La nicotine active de manière différentielle les neurones inhibiteurs et excitateurs de la moëlle épinière dorsale*** (Matilde Cordero-Erausquin, Stéphanie Pons, Philippe Faure, Jean-Pierre Changeux, *Pain.*, 2004, 109, 308-318)

Les agonistes nicotiques ont des propriétés antinociceptives bien documentées lorsqu'elles sont administrées soit de manière sous-cutanée soit intrathécale chez la souris. Cependant, des effets secondaires, voire toxiques, sont observés à des doses analgésiques du fait de l'activation d'une famille importante de récepteurs nicotiques exprimée de manière différentielle dans la moëlle épinière. Afin de comprendre l'action des agonistes nicotiques sur des circuits locaux spinaux, nous avons étudié l'expression et la fonction des récepteurs nicotiques dans des neurones identifiés fonctionnellement dans la moëlle épinière de la souris nouveau-né. Des marqueurs moléculaires amplifiés au niveau de cellule unique par RT-PCR distinguent deux populations neuronales dans les cornes dorsales de la moëlle épinière : des interneurons inhibiteurs GABAergiques/

glycinergiques et des interneurons excitateurs ou neurones de projection qui expriment la Calbindin (CA) ou le récepteur NK1. La réponse nicotinique à l'acétylcholine de cellules uniques a été étudiée ainsi que la distribution d'expression des divers transcrits de récepteurs nicotinniques dans les mêmes neurones. Avec les sous-unités les plus exprimées,  $\alpha 4\beta 2$  et  $\alpha 7$ , des transcrits  $\alpha 2$  ont été trouvés dans 19 % des neurones suggérant que les récepteurs nicotinniques contenant  $\alpha 2$  peuvent avoir une action spécifique au niveau spinal sans effet majeur supra spinal. Les neurones inhibiteurs et excitateurs répondent tous les deux à la stimulation nicotinnique, toutefois les récepteurs impliqués diffèrent de manière importante. Tandis que les interneurons GABAergiques/glycinergiques expriment préférentiellement  $\alpha 4\alpha 6\beta 2$ , les neurones exprimant la CA ou le récepteur NK1 expriment des récepteurs nicotinniques  $\alpha 3\beta 2\alpha 7$ . Les neurones enregistrés ont été classés en fonction de leur patron d'activité en comparaison avec les résultats obtenus par RT-PCR sur cellule unique. Dans l'ensemble, nos résultats identifient des sites d'action distincts des agonistes nicotinniques dans des circuits des cornes dorsales et nous rapprochent d'une meilleure compréhension des mécanismes de l'analgésie nicotinnique spinale.

**6) Dépression persistante entraînée par la nicotine des synapses collatérales Schaffer-CA1 dans l'hippocampe immature du rat.** (Laura Maggi, Elisabetta Sola, Federico Minneci, Corentin Le Magueresse, Jean-Pierre Changeux, Enrico Cherubini. *J. of Physiol.*, 2004, 559, 863-874)

Les récepteurs nicotinniques neuronaux sont distribués de manière très variées dans le cerveau où ils contribuent à la régulation des fonctions cognitives. La perte des fonctions cholinergiques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ainsi que les effets stimulant bien connus de la nicotine sur la mémoire, soulignent l'importance du système cholinergique dans la signalisation des fonctions de mémoire. L'hippocampe joue un rôle clé dans les fonctions de mémoire et contient des récepteurs nicotinniques localisés aux niveaux pré- et post-synaptique. Dans un travail précédent sur l'hippocampe immature, nous avons montré que dans le cas de synapses à faible probabilité P de libération de neurotransmetteur, l'activation du récepteur  $\alpha 7$  par la nicotine, ou par l'acétylcholine libérée de manière endogène, active de manière persistante la libération de glutamate et convertit au niveau présynaptique les synapses silencieuses en synapses fonctionnelles. Dans ce travail, nous montrons que, avec la même préparation, la nicotine entraîne une dépression à long terme des courants synaptiques AMPA et NMDA dans les synapses à haute probabilité P. Cet effet résulte de l'activation des récepteurs présynaptiques contenant les sous-unités  $\alpha 7$  et/ou  $\beta 2$  et s'accompagne d'une réduction du nombre de quanta libérés par chaque volée présynaptique. Les synapses à haute probabilité P sont converties en synapses à faible probabilité P (et réciproquement) en changeant le rapport des concentrations extracellulaires de calcium/magnésium. Dans ces conditions, la nicotine est capable de potentialiser ou de déprimer de manière persistante les réponses synaptiques en fonction de

la valeur initiale de P. Le niveau de calcium intracellulaire dans les terminaisons nerveuses présynaptiques déterminerait la direction des modifications synaptiques. Un contrôle bidirectionnel de la plasticité synaptique pour la nicotine accroîtrait de manière considérable les propriétés computationnelles du réseau pendant une période critique de développement post-natal et contribuerait ainsi à la mise en place des circuits neuronaux de l'adulte.

**7) Les récepteurs de l'acétylcholine nicotinique contenant la sous-unité  $\beta 2$  contribuent à l'organisation du sommeil et règlent les micro-éveils chez la souris** (Clément Léna, Daniela Popa, Régis Grailhe, Pierre Escourrou, Jean-Pierre Changeux, Joëlle Adrien. *J. Neurosci.*, 2004, 24, 5711-8)

Le système cholinergique est impliqué dans l'éveil et dans le sommeil REMS, à mouvement rapide des yeux. Pour évaluer la contribution du récepteur nicotinique dans ces processus, nous avons étudié par enregistrement polygraphique la régulation du sommeil chez les souris invalidées pour la sous unité  $\beta 2$  du récepteur de l'acétylcholine, composant majeur des récepteurs de haute affinité de la nicotine dans le cerveau. La nicotine injectée de manière intrapéritoniale à 1-2 mg/kg, accroît l'éveil chez les souris de type sauvage mais pas chez les souris  $\beta 2^{-/-}$ , ce qui indique que les récepteurs contenant la sous-unité  $\beta 2$  interviennent dans les propriétés d'éveil de la nicotine. Dans les conditions normales, les souris  $\beta 2^{-/-}$  montrent la même quantité d'éveil de sommeil non-REM et REM que leurs homologues de type sauvage. Cependant, elles montrent des épisodes de REMS plus longs et une fragmentation réduite du sommeil non-REM par des événements caractérisés, en particulier, par une chute transitoire dans le pouvoir EEG et par l'activation de l'électromyogramme EMG, appelés « micro-éveils ». La mesure de la respiration montre que ces événements étaient accompagnés, mais ne causaient pas, d'irrégularité de la respiration. La privation de sommeil chez les souris  $\beta 2^{-/-}$  entraîne un accroissement normal des épisodes de sommeil REM et du pouvoir du sommeil non-REM mais s'accompagne d'une réduction du nombre de micro-éveils dans le sommeil non-REM. Par contre, les souris  $\beta 2^{-/-}$ , à la suite d'un stress d'immobilisation d'une heure, ne produisent pas de rebond normal dans le REMS pendant les douze heures qui suivent, mais au contraire une fragmentation accrue du sommeil non-REMS avec des niveaux de corticostérone soutenus. Nos résultats montrent que les récepteurs contenant la sous-unité  $\beta 2$  contribuent à l'organisation du sommeil en réglant des activités phasiques transitoires du sommeil non-REM, ainsi que le début et la durée du REMS et l'effet simulant du stress sur le REMS.

**8) Organisation fonctionnelle du corps genouillé latéral dorsal de souris manquant de sous-unité  $\beta 2$  du récepteur nicotinique de l'acétylcholine.** (Matthew S. Grubb, Francesco M. Rossi, Jean-Pierre Changeux, Ian D. Thompson. *Neuron.*, 2003, 40, 1161-1172)

La distribution de l'activité spontanée de la rétine en développement paraît importante dans l'organisation fonctionnelle du système visuel. Nous montrons

ici que l'absence des vagues rétiniennes précoces chez les souris  $\beta 2^{-/-}$  est associée avec, à la fois, un gain et une perte de l'organisation connexionnelle du corps genouillé latéral dorsal (dLGN). Des études anatomiques montrent une rétinotopie globalement normale du dLGN chez les souris  $\beta 2^{-/-}$  mais suggère une réduction de la topologie précise des projections rétino-géniculées. Les enregistrements physiologiques révèlent une topographie normale dans l'axe dorsoventral visuel mais une perte de la cartographie à échelle plus fine dans le plan nasotemporal. Par contre, à la différence des souris de type sauvage, les cellules à centre-on et à centre-off dans le dLGN des souris  $\beta 2^{-/-}$  sont ségréguées spatialement. La présence de la sous-unité  $\beta 2$  du récepteur de l'acétylcholine dans le système nerveux central de la souris est donc nécessaire au développement de l'organisation fonctionnelle normale des projections rétino-géniculées.

**9) Les récepteurs nicotiniques règlent la survie des neurones nouveaux-nés dans le bulbe olfactif adulte** (Naguib Mechawar, Armen Saghatelian, Régis Grailhe, Linda Scoriels, Gilles Gheusi, Marie-Madeleine Gabellec, Pierre-Marie Lledo, Jean-Pierre Changeux. Proc. Natl. Acad. Sci., 2004, 101 : 9822-26).

Les axons cholinergiques et les récepteurs nicotiniques sont abondants dans toutes les couches du bulbe olfactif BO, la principale région d'intégration des « neurones nouveaux-nés » du cerveau adulte. Dans ce travail, nous rapportons que dans la couche granulaire du BO de souris  $\beta 2^{-/-}$  on trouve environ 50 % de neurones nouveaux-nés *de plus* que dans les souris contrôle et beaucoup moins de cellules apoptotiques. À l'inverse, l'exposition chronique à la nicotine décroît de manière significative le nombre de neurones granulaires nouveaux-nés chez les contrôles mais pas chez les souris adultes  $\beta 2^{-/-}$ , ce qui confirme que la survie des neurones nouveaux-nés est contrôlée par l'activation des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\beta 2$ . De manière inattendue, l'analyse des conséquences comportementales d'un accroissement du nombre de cellules granulaires chez les souris  $\beta 2^{-/-}$  révèle que, chez ces animaux, la mémoire olfactive à court terme est moins robuste que chez les souris sauvages. Ces résultats nous montrent que les récepteurs nicotiniques de haute affinité sont impliqués dans la maturation des circuits locaux du BO. Ils indiquent aussi qu'un accroissement du nombre de cellules ne se trouve pas nécessairement corrélé à une performance olfactive meilleure et soulignent de plus l'importance des afférences cholinergiques dans le traitement de l'information olfactive.

**10) Analyse de la distribution d'expression cellulaire du  $\beta$ CGRP chez les souris dépourvues d' $\alpha$ CGRP** (Burkhard Schütz, Daniela Mauer, Anne-Marie Salmon, Jean-Pierre Changeux, Andreas Zimmer. J. Comp. Neurol., 2004, 476, 32-43)

Dans ce travail, nous comparons la distribution de l'expression de l'alpha-calcitonin gene-related peptide ( $\alpha$ CGRP) et beta-calcitonin gene-related peptide ( $\beta$ CGRP) chez les souris de type sauvage et invalidées pour l' $\alpha$ CGRP en utilisant

la réaction en chaîne avec la polymérase reverse et l'immunohistochimie. Dans les ganglions rachidiens des racines dorsales de la moëlle épinière et dans la moëlle épinière elle-même de souris sauvages, le messager mRNA de  $\alpha$ CGRP se trouve deux fois plus abondant que le mRNA de  $\beta$ CGRP. Le mRNA  $\beta$ CGRP est la seule isoforme exprimée dans l'intestin. Dans les souris  $\alpha$ CGRP $^{-/-}$ , on ne trouve aucun changement dans les niveaux de mRNA  $\beta$ CGRP dans les ganglions rachidiens et dans la moëlle épinière comparée au contrôle de type sauvage mais une diminution de deux fois dans l'intestin. L'immunoréactivité CGRP a été détectée dans plusieurs neurones petits et grands des ganglions rachidiens, dans les fibres sensorielles et dans les neurones moteurs de la moëlle épinière et ainsi que dans les jonctions neuromusculaires chez la souris sauvage. Chez les souris  $\alpha$ CGRP $^{-/-}$ , une immunoréactivité  $\beta$ CGRP ponctuelle a été trouvée dans les neurones des racines dorsales et essentiellement au niveau des petits neurones. Dans la moëlle épinière, l'immunoréactivité  $\beta$  a été localisée dans la partie la plus externe de la corne dorsale. L'immunoréactivité a été également trouvée dans les corps cellulaires des neurones moteurs mais était indétectable au niveau des jonctions neuromusculaires. Dans l'intestin, l'immunoréactivité CGRP a été localisée dans les neurones du plexus et dans les fibres de la muqueuse intestinale avec des intensités de coloration semblables chez les souris sauvages et  $\alpha$ CGRP $^{-/-}$ . Finalement, l'immunoréactivité CGRP était indétectable dans les fibres pré-ganglionnaires et dans les neurones sympathiques post-ganglionnaire chez les souris des deux génotypes. Nos résultats indiquent que  $\alpha$ CGRP et  $\beta$ CGRP sont co-exprimés de manière variable chez la souris, ce qui suggère des rôles distincts pour l' $\alpha$ - et le  $\beta$ CGRP dans la douleur, la transmission neuromusculaire et le système gastro-intestinal.

***11) Réduction des signes d'abstinence après exposition chronique à la nicotine chez les souris invalidées pour l' $\alpha$ CGRP.*** (Anne-Marie Salmon, Alexis Evrard, Imad Damaj, Jean-Pierre Changeux. *Neurosci. Letters*, 2004, 360, 73-76)

La nicotine est la principale substance qui crée la dépendance chez les fumeurs en se liant à divers récepteurs nicotiques distribués dans les territoires impliqués par la motivation et les systèmes de récompense. Il a été démontré précédemment que l' $\alpha$ CGRP module les fonctions des récepteurs nicotiques et qu'il est libéré dans les territoires du cerveau impliqués dans la motivation comme l'amygdale ou l'aire tegmentale ventrale. Fait intéressant, les souris invalidées pour l' $\alpha$ CGRP montrent une diminution des signes d'abstinence à la morphine. Dans ce contexte, nous avons étudié la tolérance et les symptômes d'abstinence chez les souris  $\alpha$ CGRP $^{-/-}$  exposées à la nicotine de manière aiguë et chronique. Nous rapportons que ces animaux développent une tolérance normale aux effets antinociceptifs de la nicotine mais montrent une atténuation significative des symptômes somatiques d'abstinence.

**12) Un outil pour la dépendance tabagique : la modulation chronique de sous-types de récepteur nicotinique dans les leucocytes** (Anne Cormier, Yoav Paas, Roland Zini, Jean-Paul Tillement, Gilbert Lagrue, Jean-Pierre Changeux, Régis Grailhe. *Mol. Pharmacol.*, 2004, 66, 1712-1718)

La consommation de tabac chez le fumeur entraîne la dépendance et s'accompagne de l'accroissement du niveau des récepteurs nicotiniques dans le cerveau. Dans ce travail, nous montrons que cette up-regulation est spécifique des sous-types de récepteurs nicotiniques exprimés dans les cellules blanches du sang (CBS) de fumeurs et de souris soumises à une administration chronique de nicotine. Le niveau de base des sites liant l' $\alpha$ -bungarotoxine (homo-oligomère  $\alpha 7$ ) n'est pas modifié dans les CBS des fumeurs et de souris exposées à la nicotine. Par contre, les sites de liaison de l'épipibatidine correspondant aux sous-types hétéromériques sont détectés seulement dans les CBS de fumeurs mais pas chez les non-fumeurs. L'analyse moléculaire des récepteurs hétéromériques de cellules sanguines de souris révèle que les récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\beta 2$  sont engagés dans cet up-regulation du récepteur nicotinique qui s'accompagne d'une diminution significative du fonctionnement des canaux associés au récepteur. Le phénomène d'up-regulation du récepteur nicotinique dans les CBS offre un outil simple pour étudier la dépendance tabagique.

**13) Un modèle de réseau neuronal pour l'acquisition et la performance des tâches de réponse différée : I. Role des réseaux exécutifs pendant la performance de la tâche d'appariement à la cible (Delayed-Matching-To-Sample)** (Thomas Gisiger, Michel Kerszberg, Jean-Pierre Changeux. *Cerebral Cortex*, sept. 2004)

Nous présentons un modèle de réseau de neurones qui passe les trois stades de la tâche de Delayed-Matching-To-Sample visuel (DMS) : identification de l'image échantillon, rétention pendant la période de délai et appariement à l'échantillon avec une cible définie en ignorant les distracteurs. Le modèle introduit une architecture neurobiologique globale plausible qui n'est pas engagée dans une tâche définie et qui comprend les aires visuelles secondaires ainsi qu'un sous-réseau exécutif engageant l'activité en relation avec la tâche par une canalisation des connexions vers, et de, la couche de travail. Le réseau apprend la DMS par renforcement. Dans le modèle examiné de l'adulte, la couche de travail fonctionne comme une couche de mémoire à court-terme et prend part aux circuits neuronaux intervenant dans les représentations de haut niveau pour chaque stimulus en échantillonnant le cortex préfrontal (PF) et le cortex inférotemporal (IT). Les données de simulation reproduisent les observations de Chelazzi *et al.* (1993) qui montrent que plusieurs aspects de l'attention visuelle peuvent être interprétés en termes de sélection par le cortex préfrontal de l'activité du cortex inférotemporal. Ainsi le cortex préfrontal peut diriger l'activité dans l'IT en stimulant la réponse à une cible tout en supprimant la réponse aux

distracteurs. Les unités de la couche de mémoire de travail reproduisent aussi l'activité spécifique du stimulus enregistré dans le cortex préfrontal pendant la tâche DMS (Fuster, 1998). Le modèle souligne que les fonctions exécutives sont requises pour passer les tests comme la DMS, les systèmes qui règlent les flux d'informations entre la mémoire de travail et les aires sensorielles. Placées de manière provisoire dans le cortex orbitofrontal elles forment une représentation neurale simple de la tâche elle-même, complétant celle des stimuli concernés.

**14) Différences individuelles dans l'activation du cortex préfrontal dans la tâche de la Tour de Londres : implication pour le traitement avec effort** (Fabienne Cazalis, Romain Valabrègue, Mélanie Pelegrini-Isaac., Sybille Asloun, Trevor W. Robbins, Sylvie Granon, Eur. J. Neurosci., 2003, 17, 2219-25)

La résolution de problèmes difficiles qui demandent un effort est reconnue, bien qu'une variabilité individuelle considérable existe. Dans une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, nous montrons que des sujets normaux en bonne santé mais avec des niveaux différents de réussite de la tâche de la Tour de Londres présentent des distributions différentes d'activation cérébrale. Tous les sujets possèdent une activation bilatérale significative dans le cortex dorsolatéral préfrontal, les aires cingulaires antérieures et postérieures et le cortex pariétal. Cependant, les sujets qui effectuent la tâche de manière standard (inférieur à 70 % de réussite), ainsi que les sujets qui réussissent avec 70 % de succès, diffèrent dans la distribution d'activité mesurée. Les sujets qui réussissent le mieux montrent une activation beaucoup plus étendue du cortex préfrontal dorsolatéral gauche que ceux qui réussissent normalement. Tandis que ce dernier groupe tend à présenter un accroissement d'activation dans le cortex cingulaire antérieur.

**15) Définition d'un nouveau paradigme de labyrinthe d'apprentissage pour l'étude du comportement spatial des rats** (Arnaud Cressant, Sylvie Granon, Brain. Res. Protoc., 2003, 12, 116-24)

Le présent travail définit un paradigme comportemental simple pour évaluer les représentations spatiales chez le rat. Dans deux conditions expérimentales différant par la richesse d'indices visuels distants, les rats apprennent à localiser un but alimentaire dans un labyrinthe croisé à partir de différents points de départ. Nous avons examiné plusieurs situations comportementales différentes consistant en : 1) atteindre le même but après avoir modifié l'arrangement des bras du labyrinthe (épreuve géométrique), 2) atteindre le but avec un labyrinthe dont on a effectué une rotation de 90° afin de mettre à l'épreuve l'utilisation d'une stratégie d'emplacement, 3) la recherche de l'effet d'un blocage des systèmes cholinergiques centraux dans la mémoire de la tâche. Les résultats montrent que les rats demandent 10 à 30 essais pour apprendre la réponse de place en fonction d'une recherche dans l'environnement visuel. La rotation du labyrinthe

ne produit pas de déficit tandis que l'épreuve géométrique affecte la performance spécifiquement dans un environnement visuellement riche. L'injection de scopolamine (i.p.) produit un déficit significatif de la reconnaissance de place. Notre travail montre que cette procédure du labyrinthe constitue un paradigme utile pour mettre à l'épreuve l'apprentissage et le traitement d'une représentation de place chez le rat. Comme cela a été montré dans d'autres paradigmes plus courants de labyrinthes, nos résultats montrent que les rats se fient principalement à des indices extra labyrintiques distaux pour résoudre la tâche mais aussi calculent une information interne au labyrinthe.

**16) Une méthode générale de synthèse chimique de nucléosides 5'-triphosphates et de thiamine triphosphate marqués au  $\gamma$   $P_{32}$  ou non marqués** (Lucien Bettendorff, Hoàng-Oanh Nghiêm, Pierre Wins, Bernard Lakaye. Anal. Biochem., 2003, 322 : 190-97)

Plusieurs méthodes de synthèse chimique des nucléosides 5'triphosphates et thiamine triphosphate marqués  $\gamma$   $P^{32}$ , ou non marqués, ont été décrites. Elles ne se présentent pas de manière très satisfaisante à cause d'un rendement faible du à l'exigence de solvants anhydres et de procédures impliquant plusieurs étapes où la radioactivité spécifique du triphosphate marqué se trouve insuffisante. La méthode décrite ici évite ces difficultés. La synthèse de  $[\gamma P^{32}]ThTP$  a été menée en une seule étape en utilisant le 1,3-dicyclohexyl carbodiimide comme agent condensant pour le diphosphate et l'acide phosphorique dans un mélange solvant de diméthyl sulfoxyde/pyridine. Les solvants anhydres ne sont plus exigés et le rendement atteint 90 %. Après purification, le  $[\gamma P^{32}]ThTP$  a une radioactivité spécifique de 11 Ci/mmol et est utilisable pour la phosphorylation. La méthode peut être aussi utilisée pour la synthèse de  $[\gamma P^{32}]ThTP$  avec la radioactivité spécifique désirée. Il peut être aisément appliqué à la synthèse de ThTP non marqué ou de ribo- et deoxyribonucleoside 5'triphosphates. Dans le dernier cas, les précurseurs 5'-monophosphates peu coûteux peuvent être utilisés comme réactifs avec un excès de vingt fois par rapport à l'acide phosphorique. Les deoxyribonucleosides 5'triphosphates ont été obtenus en six heures avec un rendement d'au moins 70 %. Après purification, les nucléotides ont été reconnus comme substrats utiles pour la Taq polymérase pendant l'action de polymérase en chaîne. Notre méthode peut être utilisée à plus grande échelle pour des synthèses industrielles et une variété de dérivés triphosphoriques marqués et non marqués à partir des précurseurs mono- ou diphosphates.

**17) L'analyse dynamique révèle des différences individuelles dans la locomotion du poisson rouge** (Heike Neumeister, Christopher J. Cellucci, Paul E. Rapp. Henri Korn, Donald S. Faber. J. Exp. Biol., 2004, 207, 697-708)

La nage du poisson rouge a été analysée de manière quantitative afin d'identifier la distribution spatio-temporelle de trajectoires individuelles et leurs éven-

tuelles variations. Du fait de la variabilité inhérente à la locomotion chez le poisson, cinq mesures non linéaires, complémentées par une mesure de vitesse moyenne, ont été étudiées. Une banque de 75 trajectoires a été construite, chacune de cinq minutes de durée et acquise à partir de cinq nages de poissons dans un environnement constant et relativement homogène. Trois mesures non linéaires, la dimension fractale caractéristique et la dimension de Richardson, qui l'une et l'autre quantifient le degré de divergence des trajectoires à partir d'une ligne droite, ainsi que la dispersion relative caractérisant la variance en fonction de la durée, présentent des coefficients de variation inférieurs à 7 %, à la différence des 30 % de la vitesse moyenne. Une analyse discriminative, ou un système de classification basé sur ces six mesures, révèle que les trajectoires varient effectivement de manière très individuelles, avec la probabilité que deux trajectoires engendrées à partir de différents poissons sont équivalentes en étant de moins de 1 %. C'est-à-dire que la combinaison de ces mesures permet à une trajectoire donnée d'être assignée à son origine avec une confiance de haut niveau. Deux mesures, la dimension de Richardson et l'exposant de Hurst, qui quantifient la persistance, sont apparues les plus efficaces.

**18) *La thermosensibilité accrue par la prostaglandine  $E_2$  de neurones de l'hypothalamus antérieur est associée avec une dépression d'inhibition*** (Justin V. Tabaréan, M. Margarita Behrens, Tamas Bartfai, Henri Korn, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 2590-5)

La thermosensibilité de neurones de l'hypothalamus antérieur accrue par la prostaglandine  $E_2$  est associée avec une dépression d'inhibition. Les réponses à la température des neurones de l'hypothalamus antérieur sont considérées comme des éléments critiques dans la régulation de la température d'équilibre chez les homéothermes. Nous avons étudié la sensibilité au réchauffement de cultures de neurones de l'hypothalamus antérieur (AH) par des méthodes électrophysiologiques et immunocytochimiques. Dans des expériences contrôlées, environ seulement 9 % des cellules âgées de trois à cinq semaines montrent des changements de leur taux de décharge de base quand la température est élevée de 37 à 40°. Ce rapport s'accroît à 27 % après que les cultures aient été soumises à une « empreinte » de prostaglandine  $E_2$  ( $PGE_2$ ), un pyrogène endogène du milieu extracellulaire. Dans ces neurones, le taux d'activité s'accroît de manière significative et la fréquence des potentiels inhibiteurs GABA décroît de manière marquée. Par contre, le potentiel de réponse et la résistance membranaire des cellules enregistrées ne changent pas.  $PGE_2$  entraîne une décroissance du niveau de phosphorylation des kinases 1 et 2 (ERK1/2) qui sont sous contrôle de signaux extracellulaires dans un sous groupe de neurones GABA-ergiques qui exprime le récepteur prostanoloïde E de type 3 (EP3R). L'inhibition de ERK1/2 par UO126 simule les effets de  $PGE_2$ . Ces données indiquent que  $PGE_2$  agit principalement sur l'excitabilité des neurones GABA-ergiques présynaptiques vraisemblablement par l'altération de canaux potassium sensibles au voltage. Nos résultats suggèrent

aussi que, au lieu d'être une propriété inhérente à une classe spécialisée de neurones, le niveau de thermosensibilité peut être modifié de manière importante par l'activité synaptique et est plus une propriété adaptative des neurones hypothalamiques qu'on ne le pensait auparavant.

## PUBLICATIONS

**2002** (fin)*Articles*

— Phosphorylation-elicited quaternary changes of GA Binding protein in transcriptional activation. SUNESEN, M., HUCHET-DYMANUS M., CHRISTENSEN, M.O., CHANGEUX, J.P. *Mol. Cell. Biol.*, 23, 8008-18.

— Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task : implication for effortful processing. CAZALIS, F., VALABREGUE, R., PELEGRINI-ISSAC, M., ASLOUN, S., ROBBINS, T.W. GRANON, S. *Eur. J. Neurosci.*, 17, 2219-25.

— Definition of a new maze paradigm for the study of spatial behavior in rats. CRESSANT, A., GRANON, S. *Brain Res. Protoc.*, 12, 116-24.

— A general method for the chemical synthesis of [ $\gamma^{32}\text{P}$ ]-labeled or unlabeled nucleoside 5'-triphosphates and thiamine triphosphate. BETTENDORFF, L., NGHIEM, H.O., WINS, P., LAKAYE, B. *Anal. Biochem.*, 322, 190-97.

— Abnormal functional organization in the dorsal lateral geniculate nucleus of mice lacking the  $\beta 2$  subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. GRUBB, M.S., ROSSI, F.M., CHANGEUX, J.P., THOMPSON, I.D. *Neuron.*, 40, 1161-72.

*Revues*

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

— Transcription in neuromuscular junction formation : who turns on whom ? SUNESEN, M., CHANGEUX, J.P. *J. Neurocytol.*, 32, 677-684.

**2004**

— An extracellular protein microdomain controls up-regulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by nicotine. SALLETTE, J., BOHLER, S., BENOIT, P., SOUDANT, M., PONS S., LE NOVERE, N., CHANGEUX, J.P., CORRINGER, P.J. *J. Biol. Chem.*, 279, 18767-75.

— Distinct subcellular targeting of fluorescent nicotinic  $\alpha 3\beta 4$  and serotonergic 5-HT<sub>3A</sub> receptors in hippocampal neurons. GRAILHE, R., PRADO DE CARVALHO, L., PAAS, Y., LE POUPON, C., SOUDANT, M., BREGESTOVSKI, P., CHANGEUX, J.P., CORRINGER, P.J. *Eur. J. Neurosci.*, 19, 855-62.

— Critical role of the C-terminal segment in the maturation and export to the cell surface of the homopentameric  $\alpha 7$ -5HT<sub>3A</sub> receptor. PONS, S., SALLETTE, J., BOURGEOIS, J.P., CHANGEUX, J.P., DEVILLERS-THIERY, A., *20*, 2022-2030.

— Beta2-containing nicotinic receptors contribute to the organization of sleep and regulate putative micro-arousals in mice. LENA, C., POPA, D., GRAILHE, R., ESCOURROU, P., CHANGEUX, J.P., ADRIEN, J. *J. Neurosci.*, *24*, 5711-8.

— Nicotine differentially activates inhibitory and excitatory neurons in the dorsal spinal cord. CORDERO-ERAUSQUIN, M., PONS, S., FAURE, P., CHANGEUX, J.P. *Pain*, *109*, 308-18.

— Nicotinic receptors regulate the survival of newborn neurons in the adult olfactory bulb. MECHAWAR, N., SAGHATELYAN, A., GRAILHE, R., SCORIELS, L., GHEUSI, G., GABELLEC, M.M., LLEDO, P.M., CHANGEUX, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, *101*, 9822-9826.

— Persistent decrease in synaptic efficacy induced by nicotine at Schäffer collateral-CA 1 synapses in the immature rat hippocampus. MAGGI, L., SOLA, E., MINNECI, F., LE MAGUERESSE, CHANGEUX, J.P., CHERUBINI, E. *J. Physiol.*, *559.3* : 863-874.

— Reduction of withdrawal signs after chronic nicotine exposure of alpha-calcitonin gene-related peptide knock-out mice. SALMON, A.M., DAMAJ, I., CHANGEUX, J.P. *Neurosci. Letters*, *360*, 73-6.

— Analysis of the cellular expression pattern of beta-CGRP in alpha-CGRP deficient mice. SCHÜTZ, B., MAUER, D., SALMON, A.M., CHANGEUX, J.P., ZIMMER, A. *J. Comp. Neurol.*, *476*, 32-43.

— Prostaglandin E<sub>2</sub>-increased thermosensitivity of anterior hypothalamic neurons is associated with depressed inhibition. TABAREAN, I.V., BEHRENS, M.M., BARTFAI, T.B., KORN, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *101*, 2590-5.

— Dynamical analysis reveals individuality of locomotion in goldfish. NEUMEISTER, H., CELLUCCI, C.J., RAPP, P.E., KORN, H., FABER, D.S. *J. Exp. Biol.*, *207*, 697-708.

— 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. *Cerebral Cortex* (sous presse).

— Clarifying consciousness. CHANGEUX, J.P. *Nature*, *428*, 603-604.

— Long-term exposure to nicotine modulates the level and activity of acetylcholine receptors in white blood cells of smokers and model mice. CORMIER, A., PAAS, Y., ZINI, R., TILLEMENT, J.P., LAGRUE, G., CHANGEUX, J.P., GRAILHE, R., *Mol. Pharmacol.*, *66*, 1712-1718.

— Control of breathing in newborn mice lacking the  $\beta 2$  nAChR subunit. DAUGER, S., DURAND, E., COHEN, G., LAGERCRANTZ, H., CHANGEUX, J.P., GAULTIER, C., GALLEGU, J. *Acta Physiologica Scandinavica*, *181*, 1-8.

*Revue*s

— Rational understanding of nicotinic receptors drug binding. GRUTTER, T., LE NOVERE, N. and CHANGEUX, J.P. *Curr. Top. Med. Chem.*, 4, 645-50.

— The visit of Pr Chen-Yuan Lee to the Pasteur Institute and the use of a snake venom toxin to identify the acetylcholine receptor protein. CHANGEUX, J.P. *J. Toxicol., Toxin Rev.* (sous-*presse*).

— Mechanisms of neural integration at the organism level. CHANGEUX, J.P., MICHEL, C. *Dahlem konferenzen* (sous *presse*).

— Neural mechanisms for access to consciousness. DEHAENE, S., CHANGEUX, J.P. *In* : « The cognitive neurosciences », Gazzaniga ed. (sous *presse*).

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

*Jean-Pierre CHANGEUX* :

— Conférences, Spetsai 2003. International Summer School « From transcription to physiology : regulation of gene expression and protein function in an integrated context », Ile de Spetsai, Grèce, 8-14 septembre 2003.

— Conférence « The challenges for brain research in Europe », Commission Européenne, Bruxelles, 18 septembre 2003.

— Président de session et conférencier, « Neuronal nicotinic receptors subtypes : perspective on roles in health and disease », 16th ECNP Congress, Prague, République Tchèque, 21-22 septembre 2003.

— Conférence « The neural bases of a theory of consciousness », 150<sup>e</sup> Anniversaire de Santiago Ramon y Cajal, Saragosse, Espagne, 1<sup>er</sup>-3 octobre 2003.

— Conférence d'Ouverture pour la rentrée académie de la Faculté de Médecine « The acetylcholine nicotinic receptor : an allosteric protein involved in intercellular communication », Université de Lisbonne, Portugal, 10 octobre 2003.

— Conférence « Biologie moléculaire des communications neuronales et sciences cognitives », École Polytechnique, Palaiseau, 15 octobre 2003.

— Membre du Comité d'Organisation et conférencier, « Molecular mechanisms of nicotine addiction », Symposium « New research trends in higher brain functions and their pharmacology : from molecular to cognitive levels », Palais des Congrès, Ajaccio, 22-25 octobre 2003.

— Séminaire « Functional organization and allosteric transitions of the nicotinic receptors », Université Tsin Hua, Taipei, 30 octobre 2003.

— Conférence « A model of conscious workspace investigated with cognitive tasks and knock-out mice », Symposium international sur les venins de serpent en hommage au Pr C.Y. Lee, Université de Taiwan, Taipei, 31 octobre 2003.

— Séminaire « La douleur dans l'art », Les Carrefours du Savoir, Cité des Sciences & de l'Industrie, Paris, 12 novembre 2003.

— Conférence « A neuronal hypothesis for consciousness explored by brain imaging and genetically modified mice », Symposium international « The body and the sense of self », Fondation Carlo Erba, Milan, Italie, 14 novembre 2003.

— Conférence « Construction and characterization of transgenic animals for nicotine research », Fifth European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, Abano Terme, Italie, 21 novembre 2003.

— Conférence, 2nd Meeting on Cellular and Molecular Mechanisms of Nicotine Dependence (NIDE), Padova, Italie, 22 novembre 2003.

— Conférences Cino Del Duca : « Le vrai, le beau, le bien : réflexions d'un neurobiologiste », Bibliothèque Nationale de France, Paris, 1<sup>er</sup>-3-4 décembre 2003.

— Conférence « The acetylcholine receptor : from molecular biology to consciousness », Biochemical Society, Oxford University, G.B., 8 décembre 2003.

— Conférence « The acetylcholine nicotinic receptor : from molecular biology to consciousness », Institut Cajal, Madrid, Espagne, 12 décembre 2003.

— Conférence « The five year groups at the Pasteur Institute », Alicante Meeting of the Young Investigators Groups at the ENI-Networks, Institut des Neurosciences, Université Miguel-Hernandez, Alicante, Espagne, 24 janvier 2004.

— Conférence, Colloque « l'Art et le Soin en psychiatrie », Espace Saint-Martin, Paris, 30 janvier 2004.

— Conférence, Colloque « Les Sciences du Vivant : Éthique et Liberté », Grand Orient de France, Paris, 31 janvier 2004.

— Conférence, Société Chimique de Genève, Université des Sciences, Genève, Suisse, 2 février 2004.

— Président de session et Discussion générale, Colloque du Département des Neurosciences de l'Institut Pasteur, Paris, 13 février 2004.

— Conférence Inaugurale « Comprendre comment fonctionne notre cerveau : du niveau moléculaire à la conscience », 5<sup>e</sup> Journée Scientifique du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens du Centre, Sousse, Tunisie, 20-21 février 2004.

— Conférence, « 50 ans de Biologie Moléculaire : un hommage au Pr Uriel Littauer », Institut Weizmann, Rehovot, Israël, 24 février 2004.

— Conférence « The acetylcholine receptor : from molecular biology to cognition », Sackler School of Medicine, Université de Tel Aviv, Israël, 25 février 2004.

— Conférence-débat « Toxicomanie et cellules souches embryonnaires », « Problèmes éthiques dans les Sciences de la Vie et de la Santé », École Normale Supérieure, Paris, 8 mars 2004.

— Conférence « Brain nicotinic receptors and human pathologies », Colloque International de l'Académie des Sciences « Nouvelles approches en Neurosciences et maladies du système nerveux », Institut de France, Paris, 10-12 mai 2004.

— Conférence-Discussion, « Art and Brain », Center for Neural Computation, Université Hébraïque de Jérusalem, Israël, 7 juin 2004.

— Conférence « The neuronal workspace hypothesis examined with cognitive tasks and knock-out mice », Laboratory of Neurobiology Festival of Consciousness, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres, G.B., 8 juin 2004.

— Séminaire « A model of neuronal "conscious" workspace examined with cognitive tasks and knock-out mice », University Laboratory of Physiology, Université d'Oxford, G.B., 14 juin 2004.

— Conférence, « EMBO 40th Anniversary Meeting », EMBL, Heidelberg, Allemagne, 18-20 juin 2004.

— Conférence au Symposium « Nicotine dependence in psychiatric diseases : significance and treatment » et conférence plénière « Neuronal nicotinic receptors subtypes : new perspectives in neuropsychopharmacology », XXIVth CINP Congress, Paris, 20-24 juin 2004.

*Jean-Pierre BOURGEOIS :*

— Conférence invitée « Synaptogenèses et plasticités dans le cortex cérébral », Conférence grand public pour la campagne nationale du « Neurodon 2004 », Clermont-Ferrand, 12 mars 2004.

— Conférence invitée « Les synaptogenèses dans le cortex cérébral, étapes ultimes de l'individuation ? », Conférences pédagogiques de l'Institut Pasteur, Paris, 25 mars 2004.

— Conférence invitée « Synaptogenèses et plasticités dans le cortex cérébral », Réunion annuelle de la Société française de neurochirurgie pédiatrique, Bordeaux, 15-16 mai 2004.

*Pierre-Jean CORRINGER :*

— Conférence invitée « Effets de la nicotine chronique sur ses récepteurs spécifiques du cerveau : un rôle double d'agoniste et de chaperon pharmacologique », 9<sup>es</sup> Rencontres en Chimie organique biologique (RECOB), Aussois, 21-25 mars 2004.

*Philippe FAURE :*

— Conférence invitée « Symbol based analysis of locomotor behavior », 5th International Neural Coding Workshop, Aulla, Italie, 20-25 septembre 2003.

— Conférence invitée « Réseaux neuronaux et comportements », École thématique interdisciplinaire CNRS-INRA « Interaction et Émergence », Berder, Morbihan, 21-25 mars 2004.

*Sylvie GRANON :*

— Conférence invitée « Nicotine addiction and higher brain functions in the mouse », Atelier Inserm « Génétique et comportement de la souris », Montpellier, 29-30 janvier 2004.

*Thomas GRUTTER :*

— Séminaire « Atomic dissection of the nicotinic receptor », laboratoire du Dr Jacques Neyton, École Normale Supérieure, Paris, 17 octobre 2003.

— Conférence invitée « An H-bond between two residues from different loops of the acetylcholine binding site contributes to the activation mechanism of nicotinic receptors », Gordon Research Conferences « Ligand recognition & molecular targeting », Ventura (Californie), USA, 28 février-6 mars 2004.

*Hoàng-Oanh NGHIÊM :*

— Séminaire « Nouvelles voies de phosphorylation : Thiamine triphosphate et kinases endogènes », Département de Neurosciences de l'Institut Pasteur, Paris, 3 février 2004.

— Conférence invitée « Thiamin triphosphate (ThTP) : a universal donor of phosphate ? », Colloque du Département des Neurosciences de l'Institut Pasteur, Paris, 13 février 2004.

— Conférence invitée « Novel phosphorylation pathways and novel donor of phosphate : Thiamin triphosphate », Programmes Transversaux de Recherche : Journée Scientifique, Institut Pasteur, Paris, 19 mars 2004.

*Lia PRADO de CARVALHO :*

— Séminaire « Analyse fonctionnelle des récepteurs-canaux pentamériques », Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Fonctionnelle du Pr Michel Hamon, CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris, 1<sup>er</sup> décembre 2003.

*Jérôme SALLETTE :*

— Conférence invitée « Le mécanisme moléculaire de l'“up-regulation” par la nicotine de son propre récepteur : un processus critique dans la dépendance à la nicotine », Journée de l'Institut de Biologie du Collège de France, Paris, 23 septembre 2003.

— Séminaire « La régulation par la nicotine de l'expression de son propre récepteur : Identification des mécanismes moléculaires », Département de Neurosciences de l'Institut Pasteur, Paris, 30 septembre 2003.

## DISTINCTIONS

*Jean-Pierre CHANGEUX :*

— Élu membre associé étranger de l'Académie Hongroise des Sciences, Budapest, 2004.

— Remise du titre de Docteur Honoris Causa, Université Hébraïque de Jérusalem, 6 juin 2004.

— *Heller Lecture Series* in Computational Neuroscience « The physiology of truth : from the molecular biology of the brain to consciousness », Institute of Life Sciences, Jérusalem, Israël, 7 juin 2004.

## SÉMINAIRES

*Modèles computationnels des fonctions cognitives*

— 15 mars, Nicolas BRUNEL : Modèles computationnels de la mémoire de travail.

— 22 mars, Étienne KOEHLIN : Architecture des fonctions exécutives du cortex préfrontal : approche par la théorie de l'information.

— 29 mars, Alessandro TREVES : Frontal latching networks as a possible neural basis of infinite recursion in cognitive processes.

— 5 avril, Stanislas DEHAENE : Bases neurales de l'accès à la conscience : théorie et expériences.

— 3 mai, Jacques DROULEZ : Modèles de la perception des formes et du mouvement.

— 10 mai, Thomas GISIGER : Modèles computationnels du comportement dans les tests de réponse différée.

— 17 mai, Peter DAYAN : Computational neuromodulation.

## UNIVERSITÉ AUTONOME DE BARCELONE (Espagne)

18 mai

— Conférence : A neuronal model of consciousness.

— Discussions with the students about « Neuroscience in Europe ».

19 mai

— Cours : Role of acetylcholine receptors in brain functions investigated with KO mice.