

## Communications cellulaires

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

### ÉLÉMENTS DE NEUROESTHÉTIQUE : MUSIQUE ET PEINTURE

« De quoi souffres-tu ? de l'irréel intact dans le réel dévasté »  
René Char

Le cours de l'année 2005 a été consacré à la poursuite des réflexions sur la neuroesthétique et tout particulièrement la relation entre peinture et musique. Depuis Aristote, on sait que l'homme est un animal raisonnable et social, doué de langage, qui développe une culture et possède une histoire. On sait également que les trois principaux champs de ses activités culturelles se regroupent autour de l'activité scientifique, de la régulation éthique et de la création artistique. Cette dernière est, selon moi, la plus ancienne car déjà présente dans le monde animal, et essentielle au renforcement du lien social, du fait de l'universalité des modes de communication intersubjective qu'elle engage.

En guise d'introduction, plusieurs présupposés idéologiques, qui sont monnaie courante dans les sciences de l'homme, ont été déconstruits. Première opposition réductrice : la dualité corps-esprit. Le programme de la neuroscience contemporaine est en fait d'abolir cette distinction archaïque, fondée sur une ignorance délibérée des progrès de la connaissance scientifique : il est précisément d'établir une relation de causalité réciproque entre l'organisation neurale et l'activité qui s'y développe et se manifeste par l'actualisation d'un comportement (ou un processus mental) défini. Elle doit prendre en compte l'extrême complexité de l'organisation fonctionnelle de notre cerveau, jusque-là insoupçonnée, qui inclut les multiples histoires évolutives passées et présentes, emboîtées les unes dans les autres : génétique et épigénétique, développementales, cognitives, mentales et socio-culturelles, chacune déposant une trace matérielle singulière dans cette organisation.

Seconde opposition : naturel-culturel. Celle-ci ne se confond pas avec celle, beaucoup mieux définie, inné-acquis qui signifie : soit soumis à un déterminisme génétique — soit résultat d'un apprentissage. La compréhension de l'inné requiert l'élucidation de la relation, encore fort mal comprise, entre génome humain et

phénotype cérébral ; celle de l'acquis exige une analyse des régulations épigénétiques du développement synaptique qui inclut l'activité spontanée du réseau nerveux ainsi que l'activité évoquée par l'interaction avec l'environnement proche et lointain. Le culturel est conséquence de la plasticité épigénétique des réseaux nerveux en développement. Paradoxalement, on peut dire que le culturel est d'abord trace biologique, ou plutôt neurobiologique. Il n'y a donc pas opposition entre naturel et culturel. Bien au contraire, puisque l'enveloppe génétique, propre au cerveau de l'homme — ce que l'on appelle parfois la « nature humaine » — inclut cette « ouverture épigénétique » à l'environnement et donc à la genèse des cultures. La singularité de l'histoire des populations humaines et de leurs histoires individuelles va donc se matérialiser sous la forme de traces neurales que je qualifierai d'« objets neuro-historiques » et sans lesquels l'histoire n'a pas d'existence. Les animaux n'ont pas d'histoire sinon au niveau de leurs gènes, les êtres humains ont une histoire d'abord au niveau de leur organisation neurale emboîtée au sein de leur génome.

Dernière opposition : spirituel-matériel. Il existe dans le langage courant des confusions de sens souvent délibérées car fondées sur un présupposé idéologique dualiste, encore vivace de nos jours. La spiritualité des activités intellectuelles, philosophiques, religieuses, esthétiques... s'opposerait aux basses exigences de la vie quotidienne, des besoins vitaux, et de la jouissance des sens. Diderot déjà, dans ses « *Éléments de Physiologie* » — que malheureusement il n'achèvera pas — tenta d'abolir cette distinction en montrant que les activités « spirituelles » les plus élevées de l'homme sont en réalité la manifestation de « l'organisation » de notre cerveau, sans que cela ne diminue en rien les qualités d'une « spiritualité » ainsi sécularisée. Bien au contraire, car cette conception des choses ouvre un champ considérable des sciences humaines à une approche « neuro-historique » en plein essor.

L'activité artistique des êtres humains entre dans cette perspective neuro-historique. Nous sommes ainsi avertis que l'œuvre d'art est une production cérébrale particulière intervenant dans la communication intersubjective dont l'évolution se produit sans progrès défini mais en constant renouvellement. « Je ne suis à la recherche ni d'une image, ni d'une idée ; je veux créer une émotion, celle du désir, du don, de la destruction » écrit Louise Bourgeois, « afin — poursuit Baudelaire — de donner plus de réalité au rêve ».

Pour le philosophe Michel Onfray, « l'artiste a le devoir d'engager un échange, de proposer une intersubjectivité, de viser une communication ». Le « percept sublime c'est l'œuvre d'art qui nous cloue d'étonnement et d'admiration par son efficacité esthétique, brutale, immédiate, sidérante » ; « après l'émotion, le raisonnement prend le relais et fabrique un discours qui donne suite à ce premier effet physiologique ». Onfray, comme beaucoup de philosophes ou d'historiens d'art, ne définit pas pour autant ce qu'il entend par « efficacité esthétique ». C'est cependant la question centrale soulevée dans ce cours de neuroesthétique

et, pour tenter de la résoudre, nous proposerons une mise en correspondance risquée entre musique et peinture.

En effet, deux traits, selon nous, signent, parmi d'autres, le caractère esthétique d'un percept et son « efficacité » : d'une part l'*harmonie* ou consensus partium, d'autre part la *parcimonie*.

Le *consensus partium* est la cohérence des parties au tout. Ce trait est en relation directe avec le fait que l'œuvre d'art est œuvre humaine — un artefact — et plus spécifiquement que c'est une *composition* ; une création particulière qui possède des limites dans l'espace et le temps — un cadre — au sein duquel elle s'organise. Ce cadre peut être celui des limites matérielles de l'œuvre peinte et de son encadrement mais aussi celui de la forme musicale et de ses parties ou éléments.

Platon, dans l'*Hippias majeur*, définit le beau comme 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 ». Ou encore, pour Descartes, « un accord et un tempérament si justes de toutes les parties ensemble ». Ou enfin, pour Diderot, « la perception de rapports, fondement du beau, avec la diversité des rapports aperçus ou introduits par les hommes ». L'idée de « rapport », « d'accord » est valable pour la peinture comme pour la musique mais peut être plus facile à aborder expérimentalement et également en théorie avec la musique.

Un autre trait, moins bien reconnu, est celui de la *parcimonie*. Dès 1961, Karl Popper écrivait que « science does not aim at simplicity ; it aims at parsimony ». Herbert Simon a poursuivi cette réflexion en distinguant : 1) la science de base, qui vise à décrire le monde, à la fois sous forme de faits et de généralisations et à offrir des explications de ces phénomènes en d'autres termes : *connaître* et *comprendre* ; 2) la science appliquée, qui vise à établir des *lois* permettant de faire des inférences et prédictions ainsi qu'à inventer et *construire des artefacts* qui implémentent les fonctions désirées ; 3) la science comme art, qui veut dire que, à côté de la conformité à la vérité empirique, son premier impératif, la science répond à un impératif esthétique, terme couramment utilisé par les mathématiciens. « La beauté est pensée (et perçue) en expliquant beaucoup à partir de peu, en trouvant des distributions (pattern), spécialement des distributions simples, au milieu d'une complexité apparente et du désordre ». La parcimonie ne se confond pas avec la simplicité. La simplicité est la réciproque de la complexité. La parcimonie, par contre, dénote le rapport de la complexité des données à la complexité de la formule les représentant. Par exemple (01)\* est une formule plus parcimonieuse que la séquence 01 01 01 01 01 01... qu'elle représente. Mais pourquoi cette recherche de parcimonie ? qui est peut-être à l'origine même des mathématiques ? Pour Herbert Simon, un trait qui caractérise les êtres humains est l'existence d'une réponse émotionnelle à la « beauté de la parcimonie » : elle aurait été sélectionnée par l'évolution parce qu'utile à la

survie des espèces par la capacité qu'elle offre de *détecter* des distributions « organisées » dans la nature.

### Synesthésie ou le syndrome de Rimbaud

La connexion peinture-musique a été abordée avec la référence à la Grèce antique et l'attribut de « chromatique » à la gamme des demi-tons par Archytas de Tarente au IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère. Certains théoriciens grecs allaient même jusqu'à considérer la couleur (χρώματα) comme qualité du son, ce que nous appelons aujourd'hui le timbre. Aristide va plus loin : selon lui la peinture manque de « pouvoir moral », elle ne transmet que de « petits fragments » de vie tandis que la musique a un effet direct sur le corps et sur l'âme par le rythme et par la poésie ainsi que la danse qu'elle accompagne. Aristote tente sans grand succès de quantifier les couleurs. Il faudra attendre la Renaissance et Gioseffo Zarlino (1573) pour que soit proposée une table des proportions harmoniques en musique et François d'Aguilon (1613) pour étendre cette table aux relations entre couleurs. Isaac Newton propose une quantification du spectre des couleurs en « cercle des couleurs » (1702) qu'il subdivise en 11 puis 5 et enfin 7 couleurs. Il suggère enfin que leur séquence spectrale peut être mise en relation avec la gamme musicale quantifiée de Descartes (1650) et propose que l'harmonie des couleurs est analogue à la « concordance des sons ». Mais ce sera Fechner, avec son *Vorschule der Aesthetik* de 1876, qui introduit en science le phénomène « d'audition colorée » ou synesthésie, même s'il était déjà connu de John Locke (1690).

Il s'agit d'un trouble neurologique où la « sensation dans une modalité sensorielle donne lieu à une sensation dans une autre modalité ». C'est l'audition colorée ou le syndrome de Rimbaud qui, dans son poème *Voyelles*, associe une couleur à une lettre : A noir, E blanc, I rouge, U vert, O bleu. L'étude scientifique de la synesthésie a été abordée par Simon Baron-Cohen et collaborateurs qui ont décrit 212 cas concrets de synesthésie. 210 de ces sujets étaient des femmes, ce qui suggère une prédisposition génétique associée à un gène autosomal dominant lié au chromosome X. Les formes les plus fréquentes sont des sensations visuelles colorées déclenchées par des stimuli auditifs, tactiles ou gustatifs. D'autres, plus rares, sont provoquées par des lettres, des phonèmes ou bien des mots ayant un sens déterminé. Il ne s'agit pas de troubles liés à l'apprentissage mais ils peuvent être suscités par des drogues comme le LSD, la mescaline ou le haschich (utilisé par Rimbaud ?).

Chez les synesthètes, un biais automatique existe spontanément dans l'association entre sons et traits visuels, par exemple couleurs. Mais le synesthète ne confond pas les couleurs induites par synesthésie de celles perçues par le contact sensoriel avec le monde environnant.

Paulesu et collègues ont obtenu les premières images de résonance magnétique fonctionnelle (RMf) de synesthésie chromato-phonémique : ils ont montré

que chez les sujets étudiés les mots parlés entraînent une activation des aires visuelles extra striées (mais ni l'aire visuelle primaire V1, ni l'aire spécialisée dans la couleur V4 !), par contre des aires visuelles cognitives de niveau élevé (préfrontal droit) sont activées également. Schiltz et collaborateurs (1999) ont montré par l'enregistrement de potentiels évoqués que la réponse de synesthésie se manifestait à environ 200 msec tandis que la réponse activée par la perception des lettres apparaissait vers 20-80 msec.

Rich et Mattingley ont demandé à ces sujets synesthésiques d'effectuer la tâche de Stroop qui consiste à nommer à voix haute le nom de la couleur de l'encre avec laquelle est écrit un nom de couleur, par exemple le mot bleu écrit à l'encre rouge. Spontanément, le sujet dit bleu puis se corrige. Chez le sujet synesthésique, il peut y avoir *incongruence* entre la couleur testée et la couleur induite par synesthésie. Dans ces conditions, on constate une interférence très prononcée avec le traitement des stimuli incongruents. Le même phénomène s'observe avec une tâche d'amorçage négatif. L'interprétation proposée par les auteurs est que la synesthésie se produit du fait du croisement de voies neurales entre processeurs — dans le cas de la synesthésie chromatophonémique — de la forme des mots et de la couleur. Ces croisements aberrants pourraient se produire : 1) avant accès à la conscience entre analyseurs de traits et systèmes de reconnaissance de la couleur ou imagerie de la couleur, ou 2) avec accès à la conscience entre système de reconnaissance des symboles et systèmes de reconnaissance de la couleur ou d'imagerie de la couleur. Ces données sont en parfait accord avec le modèle d'accès à l'espace de travail conscient de Dehaene, Sergent et Changeux (2003).

De nombreux créateurs se sont référés à l'expérience synesthésique : Olivier Messiaen qui voyait la musique en couleur et Kandinski qui voyait la peinture comme une musique.

### **Entendre la musique**

La musique est un message sonore organisé, composé de sons. Ceux-ci sont des mouvements plus ou moins complexes, en général des vibrations, du milieu ambiant élastique (air, eau, solide) qui entraînent des réactions quantifiables chez le sujet réceptif. Faire vibrer l'air demande moins d'énergie que faire vibrer l'eau : une amplification est donc nécessaire lors du passage du milieu aérien de l'oreille externe au milieu aqueux de l'oreille interne. Celle-ci est produite par la chaîne des osselets entre le tympan et la fenêtre ovale de l'oreille interne (gain de pression de 25/30 décibels). La cochlée (ou limaçon) forme une spirale de 2.2/2.9 tours chez l'homme, comparé à 3 tours chez le chat, 4.5 chez le cobaye et 1 seul chez l'oiseau ou le poisson. Elle comprend une membrane basilaire qui court tout le long de la rampe tympanique et supporte les cellules réceptrices : ciliées internes et ciliées externes. Il y a 3 500 cellules ciliées internes et 14 000 cellules ciliées externes ainsi que 30 000 neurones sensoriels

engagés, chez l'homme, dans la réception de tous les sons y compris les sons musicaux. Les sons sont transmis de l'oreille moyenne au fluide de la cochlée puis à la membrane basilaire qui propage, de manière mécanique, des ondes de la *base* de la cochlée (hautes fréquences, sons aigus) à l'*apex* de la cochlée (basses fréquences, sons graves). Les cellules ciliées externes servent d'amplificateurs cochléaires, tandis que les cellules ciliées internes sont les cellules réceptrices des sons proprement dits. Elles interviennent dans la transduction de l'énergie mécanique du son en énergie électrique. Le déplacement des cils entraîne des changements du potentiel membranaire. Les cils sont d'inégales longueurs, leur déplacement du côté des plus longs, entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire, tandis que leur déplacement du côté des plus courts, provoque une hyperpolarisation. Ces changements de potentiel sont dus à l'ouverture/fermeture de canaux ioniques non sélectifs et au mouvement d'ions K<sup>+</sup>. Ces canaux sont situés à la pointe du cil et reliés par un « ressort » au sommet du cil voisin de sorte qu'ils s'ouvrent mécaniquement quand le cil se penche. La relation entre déplacement du cil et potentiel membranaire n'est toutefois ni linéaire, ni symétrique. La voie principale de transfert de l'information sonore s'effectue par les neurones cochléaires de type I qui contactent par leurs dendrites les cellules ciliées internes. Chacun des 30 000 neurones cochléaires de type I contacte une seule cellule ciliée, ce qui veut dire que chaque cellule ciliée peut être en contact avec 10-20 fibres nerveuses.

Le codage de l'*intensité* sonore se réalise par l'augmentation de la fréquence d'influx nerveux dans les neurones de type I, tandis que le codage des fréquences sonores reçues se réalise par la *synchronisation* des impulsions nerveuses avec la fréquence du son responsable. On peut, dans ces conditions, définir une courbe d'accord et une fréquence caractéristique pour chaque fibre nerveuse et constater que celles-ci se distribuent de manière *tonotopique* le long de la cochlée avec, encore une fois, les fréquences caractéristiques élevées (sons aigus) à la base de la cochlée, les fréquences basses (sons graves) à l'*apex* de celle-ci. Il y a donc à la fois code temporel par « phase-locking » et codage tonotopique, illustrant l'*isomorphisme neural* partiel entre signal physique et signal nerveux.

Après de multiples relais, l'information issue du nerf auditif accède au corps genouillé médian, puis au cortex auditif. Celui-ci n'a été étudié que récemment, essentiellement par Rauschecker et ses collaborateurs. On reconnaît, comme dans le système visuel :

- 1) une *voie ventrale* spécialisée dans la *qualité* du stimulus (QUOI ?) comme par exemple les vocalisations chez le singe ou des sons de la voix chez l'homme (analyse spectrale) ;
- 2) une *voie dorsale* spécialisée dans la *localisation* du stimulus (OÙ ?) qui répond à la position de la source sonore.

La première voie se projetterait finalement sur la partie antérieure de la circonvolution temporale supérieure (quoi ?), la seconde sur la partie caudale de la

même circonvolution (où ?). Les aires primaires et secondaires sont toutes organisées de manière tonotopique (ou plutôt cochléotopique). Il existe donc dans notre cerveau de multiples cartes de la cochlée, comme il en existe de la rétine pour le système visuel. Nous entendons bien la musique avec notre cerveau !

### Les amusies

Le groupe canadien de Isabelle Peretz et Robert Zatorre, depuis plusieurs années, s'intéresse à la perception de la musique comme une fonction cognitive particulière mobilisant des réseaux de neurones spécialisés. À l'appui de cette conception, ils ont identifié des troubles cérébraux qui altèrent sélectivement la reconnaissance de la musique : des *amusies* ou agnosies musicales, distinctes des agnosies auditives (bruit de l'environnement) et des troubles du langage, aphasies en particulier.

On distingue en premier lieu les *amusies acquises*, dues à des accidents cérébraux, qui peuvent entraîner des déficits très sélectifs. C'est le cas de I. R., patron de restaurant, qui était devenu incapable de reconnaître l'hymne national mais avait conservé la capacité d'écrire et de dire des poèmes en français avec talent. À l'inverse, le compositeur russe Shebalin, à la suite d'un accident vasculaire de l'hémisphère gauche ne parlait ni ne comprenait le langage parlé mais continuait de composer ; en particulier il écrivit avec cet handicap sa 5<sup>e</sup> symphonie, son chef-d'œuvre.

Les principales dissociations observées portent sur la musique elle-même, les paroles d'une musique donnée, les bruits de l'environnement, la voix, à la suite de lésions portant sur les lobes temporaux ou le lobe frontal. Vignolo, sur 19 patients cérébrolésés, distingue les déficits sur la mélodie (gamme, contour, intervalle) de ceux sur la temporalité (rythme, métrique), les premiers étant principalement dus à des lésions de l'hémisphère droit, les autres, de l'hémisphère gauche.

Les *amusies congénitales*, décelées très tôt chez l'enfant, sont vraisemblablement d'origine génétique. L'exemple le plus flagrant de trouble congénital relatif à la musique est celui des musiciens « savants ». Leurs capacités musicales sont — d'un côté — exceptionnelles, mais, d'un autre côté, ils sont atteints d'autisme et socialement et mentalement handicapés. Ce fut le cas de Blind Tom, esclave noir qui vécut de 1849 à 1908, et fut vendu encore enfant avec sa mère au Colonel Béthune en Géorgie. Son répertoire de mots ne dépassait pas 100 mots à l'âge adulte mais, à 4 ans, il jouait de mémoire et sans faute au piano, une sonate de Mozart qu'il venait d'entendre. À 6 ans, il improvisait, à 7 ans, il donnait son premier concert public. Adulte, son répertoire était de 5 000 pièces de musique de mémoire puisqu'il ne pouvait lire la musique (il était aveugle).

À l'inverse, les amusies congénitales typiques se manifestent par des déficits très spécifiques, comme la perte de reconnaissance de mélodies, sans autre déficit notable. Typiquement, sur les 29 individus étudiés par Isabelle Peretz, se distin-

guaient des déficits de reconnaissance des intervalles, de jugement de la consonance vs de la dissonance, avec conservation de la perception de la durée et des tonalités majeur vs mineur.

Dans le même contexte, certaines crises d'épilepsie peuvent être déclenchées par des types très précis de musique. Sur 67 patients, Avanzini (2003) a distingué des épilepsies provoquées par de la musique classique, des mélodies, des chants, de l'orgue, des cordes, du jazz et cela quelque soit le niveau d'éducation musicale du patient. D'autre part, Penfield et Perot, il y a bien des années, avaient déjà noté que la stimulation de la première circonvolution temporale droite provoque des hallucinations musicales systématiques chez le patient qui peuvent être aussi précises que l'évocation de l'air « Rolling along together ».

### Consonances et dissonances

Dans le cas des arts plastiques, la notion d'harmonie, de *consensus partium*, est, nous l'avons dit, difficile à analyser de manière quantitative. Elle est, au contraire, d'accès immédiat dans le cas de la musique.

La physique des sons nous enseigne que les sons musicaux naturels sont le plus souvent complexes. Mais dans cette complexité on qualifie d'harmonique les sons composés de sons purs dont les fréquences sont la suite de multiples entiers 2F, 3F... d'un son dit fondamental de fréquence F. Par exemple, si l'on prend le schéma de Pythagore de 3 cordes vibrantes de longueur 1, 1/2, 1/3, celles-ci produisent le son fondamental de fréquence f et les harmoniques f2 et f3. De plus, l'intervalle formé par la vibration des cordes 2 et 3 sera égal au rapport de leurs fréquences fondamentales  $3f/2f = 3/2$  soit une quinte. D'autre part, le cycle des 4 premières quintes ramené à 5 tons donne la gamme pentatonique la plus ancienne (Pythagore), qui est aussi la gamme chinoise. Mais si l'on poursuit, la 13<sup>e</sup> note de la 12<sup>e</sup> quinte est légèrement supérieure à la 8<sup>e</sup> note de la 7<sup>e</sup> octave, d'un petit intervalle, le coma pythagoricien, de 5.88 Savarts : 1/5<sup>e</sup> de demi-ton. Sa répartition égale — mais artificielle — sur la valeur fréquentielle des notes de l'éventail de 12 quintes définit le *tempérament égal* proposé en 1691 par Werkmeister et universellement utilisé dans la musique occidentale.

Peretz, Zatorre et collaborateurs ont examiné des patients cérébrolésés en leur demandant de juger des fragments de musique occidentale sur la base de la dissonance/consonance, de la joie/tristesse, du plaisir/déplaisir (ou agréable/désagréable). Le patient I. R., avec lésion bilatérale du cortex auditif, montrait une altération très nette du jugement consonant/dissonant alors que la distinction joie/tristesse était préservée. Les travaux de Blood et collègues (1999) par tomographie d'émission de position, ont révélé qu'en changeant systématiquement le niveau de dissonance, deux domaines principaux d'activation étaient modifiés : 1) le néocortex et tout particulièrement le cortex auditif secondaire de la circonvolution temporale supérieure engagé dans le jugement de dissonance et 2) le



système paralimbique (hippocampe, orbitofrontal, cingulaire et frontopolaire) engagé dans les aspects émotionnels de la perception de la dissonance.

Fishman et collaborateurs (2001) ont examiné très en détail par des méthodes électrophysiologiques, conjointement chez le singe éveillé et chez l'homme, la réponse à des stimuli musicaux de dissonances variées. Il s'agissait d'accords synthétisés à partir de sons purs de deux notes à intervalles pythagoriciens variés : seconde mineure (do/ré b), seconde majeure (do/ré), quarte *parfaite* (do/fa) *consonante*, quarte augmentée (do/sol b), quinte *parfaite* (do/sol) *consonante*, septième mineure (do/si b), septième majeure (do/si), octave (do/do) *consonante*. Les sons dissonants produisent des battements (< 20 HZ) ou rugosités (20 à 250 HZ) ; la dissonance est maximale quand le rapport des fondamentales prend des valeurs discrètes élevées ; elle est minimale quand celles-ci sont petites.

Le principal résultat des enregistrements électrophysiologiques réalisés chez le singe, au niveau des couches I à V du cortex auditif primaire A1, est que tous les accords, quels qu'ils soient, produisent une réponse de grande amplitude et de courte latence (P28), principalement au niveau des couches III-IV. Cette réponse physiologique serait créée par les potentiels synaptiques dépolarisants thalamo-corticaux. *Seuls* les accords dissonants, mais *tous* les accords dissonants, produisent des oscillations *en phase* avec les battements prévus par la théorie d'Helmholtz, par exemple, 13.6 HZ pour la seconde mineure ou 32 HZ pour la seconde majeure. Fait important, ces oscillations se manifestent dans les couches IV et supra-granulaires III mais *pas* dans les couches infra-granulaires IV et V. Les mêmes résultats ont été obtenus par enregistrement de potentiel de champ et par enregistrements multi unitaires chez le singe au niveau de A1 et par potentiels évoqués enregistrés avec des électrodes intra-cérébrales chez l'homme (sujets épileptiques) au niveau de la circonvolution de Heschl. Chez l'homme, les accords dissonants entraînent des oscillations en phase avec les battements du stimulus physique qui ne s'observent pas au niveau du *planum temporale*. Ces résultats obtenus chez l'homme et le singe, démontrent la présence d'une représentation physiologique de la dissonance au niveau du cortex auditif primaire. La détection de la consonance/dissonance s'effectue donc de manière très précoce : au niveau des aires sensorielles primaires. Toutefois, l'analyse se poursuit à des niveaux d'intégration plus élevés.

Le contexte harmonique et tonal intervient en effet de manière cruciale dans l'écoute de la phrase musicale. Kutas et Hillyard, dès 1980, ont comparé les potentiels évoqués (Event-Related-Potentiels) lorsque le sujet écoute une phrase parlée dans laquelle des mots finaux sont introduits, de manière attendue ou... incongrue. Comme « the pizza was too hot to...eat, ...drink, ...cry ». La trace électrophysiologique enregistrée varie selon que le mot final est attendu ou au contraire incongru. La variation est maximale au niveau N400 : plus le mot est inattendu, plus l'amplitude de l'onde N400 est grande. Son amplitude est en quelque sorte une mesure de l'« attente sémantique ».

Mireille Besson a étendu cette expérience au cas de la phrase musicale et découvert qu'une onde P600 signale le caractère incongru/attendu de la fin d'un air familier comme « Toréador » de Carmen. L'amplitude de l'onde P600 s'accroît de l'attendu à l'incongru et de l'incongru diatonique à l'incongru non diatonique. Le même groupe a poursuivi son analyse en distinguant une modification de l'onde P300 en fonction du *contexte harmonique* d'une modification plus tardive (entre 300 et 800 msec) en relation avec la *consonance sensorielle*. Dans tous les cas, il s'agit d'effets de haut en bas (top-down) sur le traitement de l'information musicale.

À ce propos, il est clair que, si la musique est présente dans toutes les cultures humaines « comme mode de communication utilisant des distributions de sons variant en intervalle et en temps produits à des fins émotionnelles, sociales, culturelles et cognitives » (Gray et coll. 2001), celle-ci est aussi présente chez d'autres espèces non humaines. Elle a pu apparaître de manière indépendante chez les oiseaux, les baleines ou diverses espèces de singes. Toutefois, les dispositions à la musique diffèrent sensiblement du singe à l'homme, en particulier pour la capacité de transposer. Le singe rhésus reconnaît une mélodie transposée de 1 ou 2 octaves mais pas de 0.5 ou de 1.5 octave. Il généralise de 1 ou 2 octaves une mélodie dans la gamme diatonique mais pas dans la gamme chromatique. Le singe rhésus, nous l'avons dit, reconnaît consonance et dissonance mais pas le Tamarin.

### **Frissons musicaux et réponse émotionnelle à la musique**

Certains morceaux de musique entraînent chez certains individus des réponses physiologiques de type « frissons » (chills) en plus de changements de fréquence cardiaque, de l'électromyogramme ou de l'amplitude respiratoire. Blood et Zatorre (2001) ont examiné les images cérébrales en RM fonctionnelle de sujets ressentant des frissons à l'écoute par exemple du concerto de piano de Rachmaninoff en ré mineur ou d'autres pièces émotionnellement fortes. Ils ont montré une augmentation du débit sanguin cérébral dans le nucleus accumbens, le VTA, l'insula, le thalamus et le cingulaire antérieur proportionnellement au nombre de frissons ainsi qu'une diminution dans le cortex préfrontal ventro-médian (comme dans le cas de la prise de cocaïne). Il s'agit de circuits intervenant dans les systèmes de récompense qui engagent dopamine et opiacés. La réponse par les « frissons » est d'ailleurs diminuée par la naloxone (qui bloque les récepteurs des opiacés).

Il y a donc un effet puissant de la musique sur les systèmes de récompense : ce qui est en accord avec notre hypothèse de l'intervention de l'art, et tout particulièrement, de la musique dans la communication intersubjective et le renforcement du lien social.

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

**Modèles neuro-computationnels de la dépendance à la nicotine** (Boris Gutkin, Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, sous presse)

Nous présentons un modèle neuro-computationnel qui rend compte de manière plausible d'un nombre important de processus neurobiologiques et comportementaux qui conduisent à la dépendance à la nicotine. Le modèle combine un ensemble de modules neuronaux décrits à la fois aux niveaux moléculaire, cellulaire et systémique. Nous proposons que la combinaison de changements de la réponse du récepteur nicotinique exprimé par les neurones des circuits dopaminergiques mésolimbiques couplés à des processus d'apprentissage contrôlés par la dopamine dans des circuits neuronaux d'action-sélection, suffit pour capturer les principaux aspects de l'acquisition de la dépendance à la nicotine.

D'autre part, nous montrons qu'un processus opposant provoqué par l'exposition permanente à la nicotine rend l'auto-administration rigide et habituelle. Notre modèle réunit plusieurs idées fortes sur l'action de la nicotine sous la forme d'un réseau formel cohérent qui doit permettre de progresser vers la connaissance de la dépendance aux drogues en général.

**L'expression ciblée de récepteurs nicotiniques restaure le renforcement par la nicotine et les fonctions cognitives** (Uwe Maskos, Brian Molles, Stéphanie Pons, Morgane Besson, Bruno P. Guiard, Jean-Philippe Guilloux, Alexis Évrard, Pierre Cazala, Anne Cormier, Monica Mameli-Engvall, Noëlle Dufour, Isabelle Cloëz-Tarayani, Alexis P. Bemelmans, Jacques Mallet, Alain M. Gardier, Vincent David, Philippe Faure, Sylvie Granon, Jean-Pierre Changeux. Nature, 2005, 436, 103-107)

À travers le monde, on s'attend à ce que, durant ce siècle, 100 millions de personnes meurent des conséquences de la dépendance à la nicotine. Mais la nicotine est aussi connue pour stimuler les performances cognitives. L'identification des mécanismes moléculaires impliqués dans le renforcement à la nicotine et la cognition est une priorité à la fois sociale et scientifique et requiert le développement de nouveaux paradigmes expérimentaux *in vivo* comme *in vitro*. L'aire tegmentale ventrale, ou VTA, du mésencéphale est impliquée dans les propriétés de renforcement de nombreuses drogues qui créent la dépendance. Dans ce travail, nous avons ré-exprimé spécifiquement la sous-unité  $\beta 2$  du récepteur nicotinique de l'acétylcholine par injection stéréotaxique d'un vecteur lentiviral dans le VTA de souris portant des délétions pour le gène de la sous-unité  $\beta 2$ . Nous démontrons que la ré-expression efficace de récepteurs nicotiniques liant les ligands nicotiniques avec une haute affinité dans les neurones dopaminergiques du VTA s'accompagne de la récupération : 1) de la libération de dopamine provoquée par la nicotine dans le *nucleus accumbens* et 2) de l'auto-administration de nicotine. Nous avons également quantifié le comportement

exploratoire de la souris et montré que la ré-expression de la sous-unité  $\beta 2$  restaure le comportement exploratoire lent (une mesure des fonctions cognitives) à des niveaux équivalents au type sauvage mais sans affecter le comportement de navigation rapide (automatique). Nous démontrons donc le rôle nécessaire et suffisant des récepteurs nicotiques du VTA dans le renforcement à la nicotine et la régulation cholinergique endogène des fonctions cognitives.

***Conformations du pore et mécanisme d'ouverture du canal ionique de récepteurs de la famille Cys-loop*** (Yoav Paas, Gilad Gibor, Régis Grailhe, Nathalie Savatier-Duclert, Virginie Dufresne, Morten Sunesen, Lia Prado de Carvalho, Jean-Pierre Changeux, Bernard Attali. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 15877-15882)

Les neurones règlent la propagation de signaux chimio-électriques à travers le système nerveux par l'ouverture et la fermeture de canaux ioniques, un processus désigné sous le terme de « gating ». Dans ce travail, des sites histidine de liaison de métaux divalents comme le zinc ont été introduits le long du pore d'un récepteur canal chimérique de la famille des récepteurs cys-loop pour étudier l'interaction du canal avec le zinc. L'analyse de la liaison du  $Zn^{2+}$  dans le pore révèle que celui-ci se trouve spontanément dans un état fermé. Les cinq segments qui bordent le pore adoptent une orientation oblique relativement à l'axe de conduction ionique et contraignent celui-ci à une « porte » étroite localisée à leur partie terminale intracellulaire. Dans l'état ouvert, les cinq segments qui bordent le pore deviennent parallèles à l'axe de conduction ionique suivant un mode qui relâche les constriction intracellulaires de la « porte ». Sur la base de l'alignement de ces observations fonctionnelles avec la structure tridimensionnelle d'un récepteur nicotinique ( $\alpha 7$ ) dans l'état fermé, nous proposons des modèles conformationnels structuraux qui rendent compte des conformations fermées et ouvertes du canal ionique et de ce fait du mécanisme de « gating » des récepteurs canaux de la famille des cys-loop.

***L'analyse des modes normaux suggère un modèle de torsion conformationnelle quaternaire comme mécanisme de transduction ionique du récepteur nicotinique*** (Antoine Taly, Marc Delarue, Thomas Grutter, Michael Nilges, Nicolas Le Novère, Pierre-Jean Corringer, Jean-Pierre Changeux. Biophysical Journal, 2005, 88, 3954-65)

Nous présentons un modèle tridimensionnel du récepteur nicotinique homopentamérique  $\alpha 7$  qui inclut les domaines extracellulaire et membranaire et a été développé par modélisation comparative sur la base de : 1) la structure cristalline aux rayons-X de la protéine d'escargot liant l'acétylcholine ou AChBP, un homologue soluble du domaine extracellulaire du récepteur nicotinique ; 2) des résultats de cryo-électromicroscopie du domaine membranaire obtenus avec les récepteurs de *Torpedo marmorata*. Nous avons réalisé l'analyse par modes normaux sur le modèle complet à trois dimensions pour explorer la flexibilité pro-

téique. Parmi les premiers dix modes de la plus basse fréquence, seul le premier mode présente une réorganisation compatible avec un « gating » du canal. Une ouverture large du pore se trouve causée par une transition quaternaire symétrique et concertée qui engage un mouvement de torsion de la protéine avec des rotations opposées dans la partie supérieure (extracellulaire) et inférieure (transmembranaire) de la molécule. Néanmoins, des réorganisations tertiaires significatives sont observées au sein de chaque sous-unité. Celles-ci impliquent une flexion de la sous-unité au niveau du domaine d'interaction avec la membrane, un accroissement de l'angle entre les deux feuillets  $\beta$  composant le domaine extracellulaire, le mouvement du feuillet  $\beta$  interne étant corrélé de manière significative à celui du segment intramembranaire  $\alpha$ -hélicale M2. Ce mouvement de torsion globale et symétrique d'un complexe pentamérique protéique ressemble à la transition d'ouverture d'autres canaux ioniques multimériques et rend compte raisonnablement des données expérimentales. Il offre de plus un nouveau modèle de « gating » du canal compatible avec celui précédemment exposé.

***La nicotine « augmente » ses propres récepteurs en stimulant sa maturation intracellulaire*** (Jérôme Sallette, Stéphanie Pons, Anne Devillers-Thiery, Martine Soudant, Lia Prado de Carvalho, Jean-Pierre Changeux, Pierre-Jean Corringer. *Neuron*, 2005, 46, 595-607)

L'exposition chronique à la nicotine provoque une augmentation ou « up-regulation » du récepteur nicotinique de haute affinité dans le cerveau du fumeur. Pour rendre compte des mécanismes moléculaires de cette augmentation, nous avons transfecté des cellules HEK 293 avec des récepteurs humains  $\alpha 4\beta 2$  et suivi les sous-unités au cours de la biosynthèse intracellulaire du récepteur utilisant des méthodes de marquage métabolique et d'immunoprécipitation. Nous montrons que seules les sous-unités glycosylées avec un contenu élevé de mannose mûrent et s'assemblent en pentamère et que seuls les récepteurs qui ont subi une modification ultérieure de ces hydrates de carbone atteignent la surface cellulaire. La nicotine agit donc à l'intérieur de la cellule et provoque l'augmentation de la quantité de sous-unités  $\beta$  immunoprécipitées par l'anticorps conformation-dépendant mAb290. Ces résultats indiquent que la nicotine stimule une étape critique de la maturation intracellulaire du récepteur neuronal de haute affinité. Cet effet, qui a lieu à des concentrations voisines de celles trouvées dans le sang des fumeurs, se retrouve lors de l'expression du récepteur  $\alpha 4\beta 2$  dans des neuroblastomes SH-SY5Y. Il peut jouer un rôle crucial dans la dépendance à la nicotine et peut représenter un modèle nouveau de plasticité neuronale.

***L'activité spontanée contrôle l'accès à la conscience : un modèle neuronal de la cécité inattentionnelle*** (Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux. *PLOS Biology*, 2005, 3, 910-927)

Même en l'absence d'entrée sensorielle, les neurones corticaux thalamiques montrent des distributions organisées d'activité spontanée dont l'origine et la

signification fonctionnelle ne sont pas encore bien comprises. Nous utilisons des simulations sur ordinateur pour explorer les conditions dans lesquelles l'activité spontanée émerge, de *bas en haut*, d'un modèle simplifié de colonnes thalamo-corticales multiples et, de *haut en bas*, du fait des connections horizontales entre colonnes par des neurones à axones longs, tels qu'ils ont été postulés dans le modèle neuronal d'espace de travail conscient de Dehaene et Changeux. Nous examinons les interactions de l'activité spontanée interne avec les activations induites par un stimulus sensoriel. Les simulations permettent de caractériser deux états principaux d'activité. D'abord des oscillations spontanées de type gamma émergent avec un seuil précis contrôlé par les systèmes neuromodulateurs ascendants ; puis, à l'intérieur d'un réseau spontanément actif, nous observons l'« ignition » soudaine d'un parmi plusieurs autres états cohérents d'activité de haut niveau au sein du réseau de neurones corticaux possédant des projections à longue distance. Pendant un tel état d'ignition, l'activité spontanée peut bloquer le traitement des entrées sensorielles. Nous mettons en relation ces propriétés avec des observations expérimentales sur les bases neurales d'états de conscience définis. En particulier le modèle permet de simuler le blocage de l'accès à la conscience qui a lieu à l'occasion du phénomène psychophysique de « cécité inattentionnelle » (inattentional blindness). Dans ce paradigme, les sujets normaux, lorsqu'ils sont engagés dans une activité mentale intense, ne remarquent pas des stimuli sensoriels efficaces mais sans relation. Bien qu'il soit très simplifié, ce modèle générique de réseau minimal peut clarifier certains phénomènes cérébraux qui soutendent l'autonomie de la conscience.

***La protéine 14-3-3 gamma s'associe avec une kinase spécifique du muscle et règle la transcription de gènes synaptiques à la jonction neuromusculaire des vertébrés*** (Laure Strohlic, Annie Cartaud, Mejat, A., Régis Grailhe, Laurent Schaeffer, Jean-Pierre Changeux, Jean Cartaud. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 18189-18194)

La tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) fait partie du complexe sous-synaptique dans lequel se trouve engagé le récepteur musculaire de la jonction neuromusculaire. Cette kinase est activée par l'agrine neuronale et orchestre la différenciation du domaine sous-synaptique. Pour progresser dans la compréhension de la fonction du complexe MuSK, nous avons développé une approche protéomique pour identifier de nouveaux partenaires éventuels de MuSK. L'analyse des produits de pontage avec MuSK des protéines postsynaptiques de la membrane d'électrocyte de Torpille a conduit à l'identification de la protéine adaptatrice 14-3-3 gamma. La protéine 14-3-3 gamma est localisée à la jonction neuromusculaire du rat adulte. Des expériences de cotransfection dans les cellules COS-7 montrent que MuSK s'associe avec la protéine 14-3-3 gamma au niveau de la membrane plasmique. D'autre part, la protéine 14-3-3 gamma a été copurifiée avec MuSK par chromatographie d'affinité à partir de cellules COS-7 transfectées et de myotubes. Cependant la protéine 14-3-3 gamma ne colocalise pas avec les

agrégats de récepteur nicotinique provoqués par l'agrin sur les myotubes, ce qui suggère qu'elle n'est pas nécessaire à la formation d'agrégats de récepteur. L'expression de la protéine 14-3-3 gamma réprime spécifiquement la transcription de plusieurs gènes rapporteurs synaptiques dans les myotubes en culture. Cette répression est augmentée par l'expression de MuSK. D'autre part, l'expression de la protéine 14-3-3 gamma dans les fibres musculaires *in vivo* entraîne à la fois la répression de la transcription de gènes synaptiques et des perturbations du développement morphologique de la jonction neuromusculaire. Nos données étendent la notion, qu'à côté de son rôle bien documenté dans l'agrégation du récepteur, le complexe MuSK peut être aussi impliqué dans la régulation de l'expression de gènes synaptiques à la jonction neuromusculaire.

## PUBLICATIONS

2004 (fin)

*Articles*

— 14-3-3 {gamma} associates with muscle specific kinase and regulates synaptic gene transcription at vertebrate neuromuscular synapse. STROCHLIC, L., CARTAUD, A., MEJAT, A., GRAILHE, R., SCHAEFFER, L., CHANGEUX, J.-P., CARTAUD, J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, *101*, 18189-194.

— Acquisition and performance of delayed-response tasks : a neural network model. GISIGER, T., KERSZBERG, M., CHANGEUX, J.-P. Cereb. Cortex., *15*, 489-506.

*Revue*

— Knock-out and knock-in mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. CHAMPTIAUX, N., CHANGEUX, J.-P. Progr. in Brain Res., *145*, 235-51.

— Neural mechanisms for access to consciousness. DEHAENE, S., CHANGEUX, J.-P. In : « The cognitive neurosciences III », X Consciousness. M. S. Gazzaniga ed. MIT Press, p. 1145-1158.

2005

*Articles*

— Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. MASKOS, U., MOLLES, B.E., PONS, S., BESSON, M., GUIARD, B.P., GUILLOUX, J.-P., ÉVRARD, A., CAZALA, P., CORMIER, A., MAMELI ENGVALL, M., DUFOUR, N., CLOEZ-TAYARANI, I., BEMELMANS, A.-P., MALLET, J., GARDIER, A.M., DAVID, V., FAURE, P., GRANON, S., CHANGEUX, J.-P. Nature, *436*, 103-107.

— Normal mode analysis suggests a quaternary twist model for the nicotinic receptor gating mechanism. TALY, A., DELARUE, M., GRUTTER, T., NILGES, M., LE NOVERE, N., CORRINGER, P.-J., CHANGEUX, J.-P. Biophysical Journal, *88*, 3954-65.

— A chimera encoding the fusion of an acetylcholine-binding protein to an ion channel is stabilized in a state close to the desensitized form of ligand-gated ion channels. GRUTTER, T., PRADO DE CARVALHO, L., DUFRESNE, V., TALY, A., FISCHER, M., CHANGEUX, J.-P. *C. R. Biologies*, 328, 223-234.

— Pore conformations and gating mechanism of a Cys-loop receptor. PAAS, Y., GIBOR, G., GRAILHE, R., SAVATIER-DUCLERT, N., DUFRESNE, V., PRADO DE CARVALHO, L., CHANGEUX, J. P., ATTALI, Bernard. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 15877-15882.

— Nicotine up-regulates its own receptors through enhanced intracellular maturation. SALLETTE, J., PONS, S., DEVILLERS-THIERY, A., SOUDANT, M., PRADO DE CARVALHO, L., CHANGEUX, J.-P., CORRINGER, P.-J. *Neuron*, 46, 595-607.

— Perinatal exposure to nicotine causes deficits associated with a loss of nicotinic receptor function. COHEN, G., ROUX, J.-C., GRAILHE, R., MALCOLM, G., CHANGEUX, J.-P., LAGERCRANTZ, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 3817-21.

— Heterogeneity and selective targeting of nAChR subtypes expressed on retinal afferents of the superior colliculus and lateral geniculate nucleus. Identification of a new native nAChR subtype ( $\alpha 3\beta 2$ ) ( $\alpha 5$  or  $\beta 3$ ) enriched in retinocollicular afferents. GOTTI, C., MORETTI, M., ZANARDI, A., GAIMARRI, A., CHAMPTIAUX, N., CHANGEUX, J.-P., WHITAKER, P., CLEMENTI, F., ZOLI, M. *Mol. Pharmacol.*, 68, 1162-71.

— Fonctions exécutives chez la souris : rôle des récepteurs à la nicotine. GRANON, S., SUAREZ, S., BESSON, M., FAURE, P., CORMIER, A., CHANGEUX, J.-P. *Bull. ARN* (sous presse).

— Altered map of visual space in the superior colliculus of mice lacking early retinal waves. MRSIC-FLOGEL, T.D., HOFER, S.B., CREUTZFELDT, C., CLOEZ-TAYARANI, I., CHANGEUX, J.-P., BONHOEFFER, T., HÜBENER, M. *J. Neurosci.*, 25, 6921-6928.

— Role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors on midbrain dopamine neurons : an *in vivo* electrophysiological study with wild-type and mutant mice. MAMELI-ENGVALL, M., BESSON, M., ÉVRARD, A., SVENSSON, T.H., CHANGEUX, J.-P., FAURE, P. (soumis).

— Inhibition of both  $\alpha 7^*$  and  $\beta 2^*$  nAChRs is necessary to prevent development of sensitization to cocaine-elicited increases in extracellular dopamine levels in the ventral striatum. ZANETTI, L., CHANGEUX, J.-P., PICCIOTTO, M.R., ZOLI, M. (soumis).

— Nicotinic receptors regulate B lymphocyte activation and immune response. SKOK, M.V., GRAILHE, R., CHANGEUX, J.-P. *Eur. J. Pharmacol.*, 517, 246-251.

— Functionality of nitrated acetylcholine receptor : the two-step formation of nitrotyrosines reveals their differential role in effectors binding. NEGRERIE, M., MARTIN, J.-L., NGHIEM, H.O., *FEBS Lett.*, 579, 2643-47.

— Neurotoxins in axenic oscillatorian cyanobacteria : coexistence of anatoxin-a and homoanatoxin-a determined by ligand-binding assay and GC/MS. ARAOZ, R.,



NGHIEM, H.O., RIPPKA, R., PALIBRODA, N., TANDEAU DE MARSAC, N., HERDMAN, M. *Microbiology*, 151, 1263-73.

— Live imaging of deep brain regions and peripheral nerves of mice by fibered confocal fluorescence microscopy. CHARVET, I., MASKOS, U., STOPPINI, L., CUSTODY, C., LOISEAU, S., CHANGEUX, J.-P., MEDA, P. (soumis).

— Ongoing Spontaneous Activity Controls Access to Consciousness : a Neuronal Model for Inattentive Blindness. DEHAENE, S., CHANGEUX, J.-P. *PLOS Biology*, 3, 910-927.

— A neuro-Computational framework for nicotine dependence. GUTKIN, B., DEHAENE, S., CHANGEUX, J.-P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (sous presse).

### *Revue*s

— The visit of Pr Chen-Yuan Lee to the Pasteur Institute in 1970 and the use of a snake venom toxin to identify the acetylcholine receptor protein. CHANGEUX, J.-P. *J. Toxicology — Toxin Reviews*, 24, 1-27.

— Allosteric mechanisms of signal transduction. CHANGEUX, J.-P., EDELSTEIN, S. *Science*, 308, 1424-1428.

— Genes, brains and culture : from monkey to Human. CHANGEUX, J.-P. *In : « From Monkey Brain to Human Brain : A Fyssen Foundation Symposium »*. The MIT Press, chapter II, p. 73-94.

— Acetylcholine nicotinic receptors. CHANGEUX, J.-P., EDELSTEIN, S. *Odile Jacob inc New-York*.

— Mechanisms of neural integration at the organism level. CHANGEUX, J.-P., MICHEL, C. *Dahlem Workshop on : « Microcircuits : the interface between Neurons and Global brain function »*. MIT Press (sous presse).

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

#### *Jean-Pierre CHANGEUX :*

— Conférence plénière « L'homme de vérité » au 3<sup>e</sup> Congrès européen de la « Society for Literature and Science », Maison Internationale de la Cité Universitaire, Paris, 25 juin 2004.

— Conférence « Neuronal nicotinic receptors and ligands », National Institutes of Health, Bethesda, USA, 8-11 septembre 2004.

— Conférence « Brain nicotinic receptors : New perspectives in neurology & neuropharmacology », 45th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, Stockholm City Conference Center, Suède, 18-21 septembre 2004.

— Conférence « Evolution of the Mind », KVA Wallenberg Symposium « Making of the brain and the birth of the mind », The Royal Swedish Academy of Sciences, Stockholm, Suède, 22-23 septembre 2004.

— Conférence « A neuronal theory of access to consciousness examined with cognitive tasks and knock-out mice », Les Treilles Conference, Tourtour, 24-25 septembre 2004.

— Conférence « Allosteric receptors and cognition », Symposium en l'honneur du 60<sup>e</sup> anniversaire de Peter Seeburg, Max-Planck-Institute for Medical Research, Heidelberg, Allemagne, 1<sup>er</sup> octobre 2004.

— Conférence « Neuroscience et Société », Les Défis scientifiques du 21<sup>e</sup> siècle, Institut de France, Paris, 7 décembre 2004.

— Conférence « Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine : de la biologie moléculaire à la conscience », à l'occasion de la séance d'hommage à Jean Brachet, Université Libre de Bruxelles, Belgique, 14 janvier 2005.

— Conférence, 13<sup>e</sup> Colloque de la Fondation IPSEN « Neurobiologie des valeurs humaines. Le Beau, le Bien, le Vrai », Espace C.L. Havas, Neuilly, 24 janvier 2005.

— Conférence « L'Homme de vérité : à la recherche des bases neurales de la connaissance », Institut de Pathologie Cellulaire, à l'occasion du 30<sup>e</sup> anniversaire de sa création, Bruxelles, Belgique, 7 mars 2005.

— Conférence « The acetylcholine receptor : From molecular structure to cognition » Jerry A. Weisbach memorial lecture et Conférence « The Physiology of Truth : Toward a neuroscience of human knowledge », remise du Lewis Thomas Prize, Université Rockefeller, New York, USA, 28 et 29 mars 2005.

— Conférence « Neuroscience et Société », Session plénière « Brain Research and New Technologies », The World Life Sciences Forum, BioVision, Lyon, 14 avril 2005.

— Conférence plénière « Making the Mind », Royal College of Paediatrics and Child Health Spring Meeting, Université de York, G.B., 20 avril 2005.

— Conférence « La neuroscience du futur : de la biologie moléculaire à la conscience », Réunion conjointe de l'Académie des Sciences, de l'Institut de France et des Académies des Sciences des nouveaux pays membres de l'Union Européenne, Palais de l'Institut, Paris, 10-11 mai 2005.

— Conférence « The location, structure and function of nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system : development of a novel method of stereotaxic gene re-expression in knock-out mice », Symposium de la Fondation Novartis « Understanding Nicotine and Tobacco Addiction », Londres, G.B., 17-18 mai 2005.

— Conférence « The MWC model in retrospect : from regulatory enzymes to receptor channels », Congrès international « Allosteric proteins : 40 years with Monod-Wyman-Changeux », Accademia Nazionale dei Lincei, Palazzo Corsini, Rome, Italie, 24 mai 2005.

— Conférence « Brain nicotinic receptors and human pathologies », Colloque « Du gène au génome. Hérité et société », Palais des Congrès, La Grande Motte, 26-28 mai 2005.

— Séminaire « The acetylcholine nicotinic receptor, an allosteric membrane protein : from molecular biology to consciousness », Institute of Experimental Medicine, Varsovie, Pologne, 3 juin 2005.

— Conférence principale « Acetylcholine nicotinic receptors in human biology », Frontiers in Neuromuscular Physiology and Pharmacology, The Stockholm Meeting 2005, Conference Center, Stockholm, Suède, 16-18 juin 2005.

— Conférence « Hypothèses sur les bases cérébrales de la représentation de soi et de la représentation du monde », Colloque « L'identité ? Soi et Non-Soi, Individu et Personne », Institut de France, Paris, 23-24 juin 2005.

— Conférence principale « Do mice have consciousness ? », 9th Annual Meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness, Caltech, Pasadena, USA, 24-27 juin 2005.

#### SYMPOSIUM COMMUN

Organisé par M<sup>me</sup> Christine Petit, Professeur (Chaire de *Génétique et physiologie cellulaire*) et M. Jean-Pierre Changeux, Professeur (Chaire de *Communications cellulaires*) : **Synapse formation and release of neurotransmitters** (19-20 mai 2005).

— E. GUNDELFINGER : Developmental assembly and molecular organization of the active zone of neurotransmitter release.

— J. CARTAUD : Role of lipid rafts in the formation of the neuromuscular junction.

— J. CANCELA : NAADP, a new Ca<sup>2+</sup> releasing messenger in the nervous system.

— T. GALLI : Tetanus neurotoxin insensitive exocytosis : function before and after synaptogenesis.

— S. EIMER : Nicotinic receptor trafficking and clustering at the neuromuscular junction in *C. elegans*.

— P.-J. CORRINGER : Pharmacological action of nicotine on its specific receptors : a double role of agonist and maturational enhancer.

— T. MOSER : Molecular physiology and pathology of the hair cell ribbon synapse.

— S. SAFIEDDINE : Otoferlin, defective in a human deafness, is critical for exocytosis at the ribbon synapse of the cochlear inner hair cells.

— H. BETZ : Novel aspects of inhibitory synapse formation.

- J.-P. BOURGEOIS : Complex kinetics of synaptogenesis in the cerebral cortex.
- P.-M. LLEDO : Forming and selecting novel synapses in the adult.
- J. MARIANI : Synaptogenesis and post-lesional neosynaptogenesis in the rodent olivo-cerebellar system.
- J. MASSOULIÉ : Alternative C-terminal peptides and functional localization of acetylcholinesterase.
- A. TRILLER : The postsynaptic membrane as a stochastic nanomachine.
- J.-P. MOTHET : Molecular mechanisms of gliotransmitters release.

## UNIVERSITÉ DE STANFORD (USA)

## « Mind and Brain Seminar »

- Conférences : The viewpoint of a neuroscientist on Truth (18 octobre), on Ethics (20 octobre) & on Aesthetics (22 octobre).

## DISTINCTIONS

*Jean-Pierre CHANGEUX :*

- *Lewis Thomas Prize for Writing about Science*, Université Rockefeller, New-York, USA, 29 mars 2005.