

Communications cellulaires

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

L'homme neuronal en perspective

Ce cours sur *l'Homme Neuronal en perspective* clôt un enseignement qui se sera poursuivi sur 30 ans dans le cadre du Collège de France.

En février 1976, je donnais ma leçon inaugurale. L'année était tristement marquée par la disparition de Jacques Monod. Mais l'enjeu était clair. Reprendre le flambeau de la biologie moléculaire dont il avait été un père fondateur et le porter plus haut encore avec l'ambition d'étendre son paradigme réductionniste, si fertile, à l'étude du cerveau et de ses fonctions supérieures, la conscience, la pensée. Où en sommes-nous trente ans après ? Ce sera le thème de ce dernier cours qui tentera de faire le point, tant sur les faits nouveaux que sur les perspectives de recherche envisageables pour les prochaines décennies.

I. L'essor des sciences du cerveau : un peu d'histoire

L'Homme neuronal paraît en 1983 : il résume et synthétise mes sept premières années d'enseignement au Collège de France. Sa philosophie biologique est claire. Elle est dans le droit fil de celle de Claude Bernard, de Louis Pasteur et de Jacques Monod. Il s'agit de tenter d'établir une relation causale pertinente entre structure et fonction, qui prenne en compte les niveaux d'organisation successifs de la matière chez les êtres vivants : du niveau le plus élémentaire, celui des atomes et des molécules, aux niveaux les plus élevés, qui se manifestent dans le cas du cerveau par la genèse de la pensée consciente.

À l'ère de la biologie moléculaire, toutes les unités cellulaires ou subcellulaires de base du réseau nerveux, ainsi que les signaux de communication qui les investissent, se définissent désormais en termes de molécules ou d'édifices moléculaires organisés. Il apparaît donc légitime d'étendre à la neuroscience le concept de « matérialisme instruit » proposé par Bachelard pour la chimie. Le curé Meslier

dans son célèbre testament (1664-1729) écrivait déjà de manière prophétique, anticipant l'évolutionnisme, que « pour faire que la matière d'une pierre ou d'un amas de sable commence à penser, il faut qu'elle se change, qu'elle se modifie et qu'elle se transforme en animal, en homme vivant ». Notre cerveau se comprend désormais comme la synthèse de multiples évolutions emboîtées : évolution des ancêtres de *Homo sapiens* (au niveau du génome), évolution ontogénétique de l'embryon et développement postnatal (au niveau des réseaux de neurones), dynamique évolutive de la pensée et évolutions sociales et culturelles. Au point que le discours prononcé par Thomas Huxley devant la « British Association » de Belfast en 1874 devient d'une incroyable actualité : « l'argumentation qui s'applique aux animaux est également bonne pour les hommes et donc [...] tous les états de conscience en nous, comme en eux, sont immédiatement causés par des changements moléculaires de la substance cérébrale [...] nous sommes des automates conscients ».

L'ambition cartésienne de décrire les fonctions du système nerveux en termes de « réseau connexionnel » et de construire des machines qui rivalisent avec le cerveau de l'homme va se concrétiser, vers 1920, à la suite d'une série de tentatives qui débutent avec la machine à calculer de Pascal, se poursuivent par la construction des premières machines à calculer électriques (1920) puis des *superordinateurs* (1951). Allan Turing (1936) puis Von Neumann (1940-1950) en font la théorie. « Comment une machine peut-elle penser ? », s'interroge Allan Turing dans ce célèbre article où il décrit la théorie mathématique de la « machine » qui porte son nom. Avec la *cybernétique* (1948), une équipe multidisciplinaire, regroupant des mathématiciens (Wiener, Von Neumann), des physiologistes (McCulloch) et un anthropologue (Bateson), s'intéresse à la notion d'action finalisée, en introduisant l'idée de pilotage par rétroaction. Elle met, de plus, en relief deux idées force : celle de « modèle » et celle de « système ». Le modèle devient une représentation simplifiée théorique (mathématique) ou mécanique (machine) du cerveau et de ses fonctions. Le système décrit l'interpénétration, l'interaction, d'éléments constitutifs formant un tout fonctionnel dont les propriétés sont plus que la somme des éléments constitutifs. Au mouvement cybernétique succède désormais le projet de *l'intelligence artificielle*, avec McCarthy, Shannon, Herbert Simon, d'écrire des programmes informatiques pour démontrer des théorèmes mathématiques. C'est en 1956 avec *The logic theorist* (Simon, Newell) puis en 1957 avec le *General problem solver*, dont le projet est de résoudre tous les problèmes de même type (traduire les langues, jouer aux échecs, prendre des décisions...) qu'apparaissent les premières tentatives de modélisation de fonctions cognitives.

Parallèlement aux progrès des sciences du cerveau (avec Broca, Cajal et Hodgkin & Huxley) et aux développements mathématiques et mécaniques de la cybernétique et de l'intelligence artificielle, émerge dans les années 50 une nouvelle discipline, essentiellement comportementale : *la psychologie cognitive*. En réaction aux méthodes de la psychologie expérimentale allemande du XIX^e siècle, fondée

sur l'introspection, se développe en territoire anglo-saxon une étude objective des comportements, fondée sur l'observation « extérieure » de l'animal dans son environnement naturel : c'est John Watson et le behaviorisme (1913). Dès 1948, cependant, Tolman brise le tabou en introduisant la notion d'intention et de cartes cognitives chez l'animal et l'homme. Avec George Miller et Jérôme Bruner (*Study of thinking*, 1956) se développe une recherche sur les stratégies mentales de sujets confrontés à des tâches cognitives (avec, par exemple, la fameuse définition du « chiffre magique » 7), sur les capacités et les limites des fonctions cognitives chez l'homme.

D'autre part, la linguistique théorique prend un nouveau départ avec Noam Chomsky et les *Syntactic structures* de 1957. La grammaire générative et les règles de production du langage en général vont conduire à la mise en place de programmes informatiques traduisant les règles de la grammaire universelle et devant permettre à un ordinateur de parler, de traduire... de penser ! « La pensée est au cerveau ce que le logiciel informatique (*software*) est à la machine (*hardware*) ». Le programme informatique suffit pour rendre compte des processus mentaux, écrit le philosophe Jerry Fodor, dans *Le langage de la pensée* de 1975. « The only psychological models of cognitive processes ... are computational » poursuit-il, et cela quelque soit le type de machine, avec microprocesseurs ou avec neurones ! La mise en relation précise avec le cerveau est superflue, sans intérêt, voire vouée à l'échec. De nombreux philosophes et psychologues emboîtent le pas. Cette « décérébralisation » des fonctions cérébrales, qui revient à une certaine forme de dualisme ontologique, signe, en réalité, les limites de la démarche cognitiviste. Les recherches empiriques sur les fonctions cognitives se poursuivent néanmoins avec Jacques Mehler, John Morton, Tim Shallice, chez l'homme, et Peter Marler, Noteboom, les Premack, chez l'animal.

Un événement d'importance historique capitale marquera l'année 1971 : la première réunion de la *Society of Neuroscience* aux États-Unis. 1 100 scientifiques se trouvent réunis ce jour-là (ils sont aujourd'hui plus de 50 000...) et représentent des disciplines traditionnelles des sciences du cerveau : anatomie, physiologie, neurochimie et pharmacologie avec toutefois un « élargissement » majeur aux deux « frontières ».

1. C'est le moment de l'entrée en force de la biologie moléculaire avec, par exemple, en 1967, l'analyse systématique des premiers mutants de comportement de la drosophile par Seymour Benzer et de la souris par Sidman ; en 1970, l'isolement du premier récepteur de neuromédiateur, le récepteur de l'acétylcholine par notre équipe pastorienne ; en 1973, la formulation de la règle d'apprentissage de Hebb en termes moléculaires par Gunter Stent. Il apparaît désormais légitime de fonder l'étude des fonctions supérieures du cerveau sur des bases moléculaires.

2. On assiste également à l'émergence de la psychologie cognitive et son ancrage dans la physiologie cérébrale (avec l'épanouissement de la neuropsychologie, la poursuite de l'étude des conséquences des lésions cérébrales, dans la

tradition de Broca, avec Alexandre Luria, Norman Geschwind, Henri Hécaen), qu'accompagnent les développements de la psychophysique (Shepard), de la psychologie de l'enfant (Mehler), du comportement animal (Rescorla, Nadel, etc.).

3. L'imagerie cérébrale crée un nouveau pont entre psychologie et cerveau à la suite des développements technologiques majeurs de la tomographie cérébrale computerisée (McLeod, Cormack et Hounsfield, 1970) — qui donnera accès à la scanographie par émission de positron (PET) — et de la résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) (Mansfield et Lauterbur).

L'Homme neuronal paraît en 1983 à un moment où la neuroscience s'est définitivement mise en place. Il en est en quelque sorte le manifeste : une première synthèse de ce nouveau champ qui couvre les savoirs allant de la biologie moléculaire aux « objets mentaux », aux « problèmes de conscience » et à la « substance de l'esprit ». Depuis 1983, d'importants progrès de la connaissance ont eu lieu avec le séquençage de nombreux génomes (dont le génome humain), le développement de nouveaux modèles — neurocomputationnels — des fonctions cognitives et une étude désormais scientifique des processus conscients. Ces divers aspects seront examinés successivement dans ce texte.

II. Le « pouvoir des gènes »

Dans le chapitre de *L'Homme neuronal* étaient mentionnées l'invariance des traits propres à l'espèce dans l'organisation du cerveau ainsi que les variations entraînées par des mutations géniques au niveau de l'anatomie (cervelet) et du comportement (drosophile, grillon). Je mentionnais également le paradoxe de la « non-linéarité » évolutive notée entre l'accroissement de complexité de l'organisation du cerveau (et des comportements qui l'accompagnent) et l'invariance apparente du contenu d'ADN du noyau cellulaire de la souris à l'homme. Pour rendre compte de ce paradoxe, je proposais un modèle de combinatoire spatio-temporelle d'expression des gènes au cours du développement, fondé sur les schémas proposés par Monod et Jacob dans les conclusions du symposium de Cold Spring Harbor de 1961. Trente ans après, les idées de Monod et Jacob ont conservé toute leur validité et se sont considérablement enrichies des multiples « trésors cachés » révélés par la séquence complète de plusieurs génomes d'eucaryotes.

Un premier point porte sur l'origine du monde animal. Sur la base des données de séquence (encore partielles) de deux cnidaires : le corail *Acropora* et l'anémone de mer *Nematostella*, Technan et coll. (2005) ont proposé une origine unique du monde animal. Les éponges apparaissent comme l'ancêtre commun des cnidaires qui, eux-mêmes, se présentent comme l'ancêtre commun des *Deutérostomes* et des *Protostomes*. À l'origine des éponges, on peut même suggérer un ancêtre commun hypothétique unicellulaire du type des choanoflagellés, protozoaires coloniaux existant encore de nos jours.

En dépit de ce caractère ancestral commun du génome des cnidaires, celui-ci présente une complexité et une diversité génétique bien supérieure à celle des

eucaryotes supérieurs et de l'homme. On y retrouve d'authentiques séquences géniques bactériennes et végétales (comme la demethyl menaquinone methyl-transferase, qui intervient dans le métabolisme de l'acide abscissique) et ont été perdues ultérieurement chez les eucaryotes supérieurs, ou des gènes codant pour des protéines régulatrices (ligands TGF β), ou encore des facteurs de transcription (snail, slug, scratch) très diversifiés chez les eucaryotes supérieurs mais présents déjà chez les cnidaires (et même les éponges). La perte de gènes semble donc avoir joué un rôle majeur dans l'évolution des génomes.

L'annotation du génome humain, avec ses 3 milliards 100 millions de paires de base ne révèle, on le sait, que 20-25 000 séquences géniques (introns + exons). Les exons codants ne représentent à eux seuls que 1,2 % de notre génome (voir cours de 2001). Il existe donc une majorité de séquences non codantes, mais celles-ci sont de natures très diverses. On compte 20 000 pseudogènes inactifs, un nombre équivalent à celui des gènes codants. Les introns géniques représentent 31 % de la séquence totale. De plus, le nombre d'éléments transposables incorporés au génome humain est gigantesque : il correspond à environ 44 % de la séquence totale du génome ! Il inclut 8 % d'authentiques rétrovirus endogènes, 33 % d'éléments transposables divers (SINE et LINE) et 3 % de véritables transposons susceptibles d'être effectivement transposés par un mécanisme de « copier-coller ». Ces éléments transposables semblent avoir joué un rôle important dans l'évolution du génome des vertébrés en s'y intégrant par vagues successives causant mutations et/ou réorganisations chromosomiques.

Les séquences codantes du génome humain relèvent de fonctions bien définies : les gènes des « protéines de ménage » (*house keeping proteins*) constituent une fraction majeure du génome des eucaryotes unicellulaires (levure : 46 %) ou multicellulaires (vers : 43 %) puisqu'ils interviennent dans le métabolisme fondamental de la cellule et dans sa duplication ; les « protéines de multicellularité » distinguent le vers de la levure et se composent de systèmes de transduction des signaux intercellulaires (type EGF), de protéines d'adhésion intercellulaire (type fibronectine), de facteurs de transcription (type récepteurs hormonaux et protéines homéotiques), etc. Les familles de gènes propres aux vertébrés et à l'homme incluent en particulier celles spécialisées dans la défense immunitaire et dans le développement du système nerveux. Le « protéome de l'esprit » propre à *Homo sapiens* comprend des protéines spécialisées dans la genèse, la propagation et la transmission des signaux nerveux (les opiacés et le CGRP sont nouveaux par rapport à la mouche), des gènes du cytosquelette (65 gènes d'actine contre 15 chez la mouche) ou le développement des connexions (32 gènes du NAF contre 0 chez la mouche, 12 contre 2 pour les éphines, 113 contre 17 pour les cadhérines) ; enfin les gènes codant pour les facteurs de transcription « explosent » (KRAB, 204 contre 0 ; protéines à doigt de zinc, 564 contre 234 ; homéo-domaines, 160 contre 0).

La *distribution* des « gènes de l'esprit » n'est pas encore parfaitement connue dans le génome. On note toutefois que d'une manière générale les gènes de

structure ne sont pas distribués au hasard dans le génome humain. Caron et coll. (2001) ont noté des regroupements importants en « agrégats » séparés par des « déserts ». Certains de ces groupes concernent des gènes importants dans le cancer, d'autres dans le plan d'organisation du corps (HOX) ou les protéines du sang (globines) et, semble-t-il également, dans la spécification de certaines régions du cerveau, comme l'hypothalamus et le cortex cérébral (Boon et coll. 2004). Existe-t-il des expressions coordonnées de gènes intervenant dans les fonctions cérébrales, avec partage des promoteurs, ouverture commune de la chromatine ? La question est posée. Enfin, Bejarano et ses collègues ont découvert en 2005 des éléments « ultra conservés » (UCE) dans le génome humain. Ces 481 UCE sont constituée de 200 paires de bases, 100 % invariantes, de la souris à l'homme, composées d'éléments activateurs, de promoteurs de gènes adjacents, partiellement chevauchant. S'agit-il de boîtes régulatrices résistant aux changements évolutifs et déterminant des structures essentielles du développement de l'organisme, comme le plan d'organisation du cerveau ? On ne le sait pas. À suivre !

Depuis l'*Homme neuronal*, plusieurs découvertes importantes en biologie moléculaire ont quelque peu modifié, sinon enrichi, notre compréhension du génome humain et de son expression. Il s'agit d'abord de gènes codant pour des ARNs qui ne sont pas traduits en protéines. On connaissait les ARNs antisens, les *ARNs interférents* sont d'une autre nature. Il s'agit d'ARNs double brin dont un brin s'associe à la protéine RISC, l'autre recherche et s'apparie à l'ARN messenger cible qu'elle coupe en deux. Il s'agit d'un mécanisme nouveau de « censure » de l'expression génique. Les micro-ARN interférents sont des produits de la transcription de gènes régulateurs de 21-25 nucléotides qui ne codent pas pour des protéines. On en trouve environ 800 dans le génome. Certains d'entre eux ont un rôle physiologique reconnu : lin 4 pour la chronologie des stades larvaires de la drosophile, *lsy-6* pour la détermination de l'asymétrie droite-gauche des neurones ASE chez le *Caenorhabditis*.

Les épissages constitutifs et alternatifs sont connus depuis la découverte des gènes morcelés et des introns. Les progrès récents ont porté sur l'analyse détaillée des mécanismes enzymatiques mis en jeu et sur la généralité du mécanisme. Chez l'homme, le nombre total d'ARN messagers est supérieur à 100 000, soit 4 fois plus que le nombre de gènes, et témoigne de l'abondance des messagers résultant d'épissage alternatif. Un cas remarquable est celui de la neurexine, protéine synaptique qui s'associe à la neurologine et dont le gène serait à l'origine de 2 000 ARN messagers mature différents ! Plus de 10 % des maladies héréditaires seraient associées à des mutations au niveau des jonctions entre exons et introns. Enfin, du vers à l'homme, la fréquence des gènes montrant un épissage alternatif augmenterait de 22 % à 35 % respectivement.

III. Les origines génétiques du cerveau de l'homme

Les travaux sur gènes et cerveau sont souvent sous le feu de critiques malveillantes alors qu'en réalité l'universalité de l'homme et de son cerveau est à

rechercher dans ses gènes. Un groupe finno-américain (Thompson et coll. 2001) a comparé par imagerie RMN les cerveaux d'un ensemble de 40 sujets, composé de 10 paires de jumeaux monozygotes et de 10 paires de jumeaux dizygotes de même âge et de même sexe, de même préférence manuelle et même niveau social. Il existe une corrélation parfaite dans la distribution de la matière grise chez les vrais jumeaux au niveau des aires frontales, sensori-motrices et périsylviennes (du langage). Une corrélation beaucoup moins élevée est trouvée entre jumeaux dizygotes, en particulier au niveau des aires déjà mentionnées, sauf pour les aires du langage qui sont corrélées à 90 %. Le « pouvoir des gènes » est donc considérable au niveau de l'anatomie macroscopique du cerveau.

L'identification des événements génétiques à l'origine du cerveau de l'*Homo sapiens* est encore très imparfaite. Citons deux séries de résultats récents. D'abord l'identification des gènes de la microcéphalie nous apporte une information très précieuse sur l'accroissement de la taille du cerveau qui s'est produit dans la lignée humaine « des singes à l'homme ». La microcéphalie est une maladie héréditaire mendélienne qui se manifeste par une réduction différentielle du volume du cerveau à 1/3 de sa valeur normale (environ 400 cm³, comme le cerveau de l'Australopithèque). Elle se rencontre chez 2 % des nouveaux-nés et se manifeste avec deux types de syndromes : 1) un « fonctionnement élevé » : le cerveau est en quelque sorte « miniature » avec néanmoins une plication corticale simplifiée ; les enfants marchent à deux ans, mais leurs capacités de langage restent très limitées : les gènes ASPM et MCHP1 en homozygotes ou SHH en hétérozygotes causent le déficit ; 2) un « fonctionnement réduit » : le cerveau présente des anomalies anatomiques, le retard mental est profond, avec spasticité et mortalité en bas âge ; d'autres gènes interviennent comme ARFGF₂ ou ATR. La « sélection positive » en faveur des gènes dont la mutation entraîne la microcéphalie peut être suivie, de « manière théorique », en comparant, dans la séquence de ces gènes, le taux de substitutions non synonymes Ka (avec changement d'acide aminé) au taux de substitutions synonymes Ks. Une sélection positive a effectivement lieu pour les gènes ASPM et MCPH1 qui montrent une évolution accélérée dans la lignée humaine (des anthropoïdes à l'homme pour ASPM et des singes aux anthropoïdes pour MCPH1) (Gilbert et coll. 2005). La biochimie du produit de ces gènes révèle une surprise étonnante. Les protéines ASPM et MCPH1 règlent la prolifération des neuroblastes. Ce sont en fait des protéines associées aux microtubules qui interviennent dans la formation du fuseau achromatique. Elles contrôlent le nombre/l'orientation des divisions cellulaires dans le neuroépithélium et, de ce fait, tout simplement la taille du cerveau (rev. Gilbert et coll. 2005 ; Bond & Woods, 2005).

L'évolution d'autres gènes qui s'expriment dans le cerveau a été étudiée par la même méthode du rapport Ka/Ks et Dorus et coll. 2004 a montré que : 1) les gènes qui s'expriment dans le système nerveux central évoluent plus rapidement que les gènes de ménage des rongeurs aux primates ; 2) parmi les gènes du système nerveux les gènes de développement type microcéphalie évoluent le plus vite ; 3) « les gènes de l'esprit » évoluent plus rapidement chez les ancêtres

directs de l'homme que dans les autres lignées. Cette évolution se poursuit-elle de nos jours ? Pour ces auteurs, ce serait le cas. Il y aurait eu une accélération de l'évolution de la microcéphaline il y a 37 000 ans (avec l'explosion du comportement symbolique en Europe) et de ASPM il y a 5 800 ans, juste avant la fondation de la première ville au Proche-Orient (Balter, 2005). L'évolution serait toujours en cours...

Depuis *l'Homme neuronal*, de nouveaux ancêtres possibles de la lignée humaine ont été identifiés. Parmi ceux-ci, *Sahelanthropus tchadensis* par Brunet et coll. 2002. Celui-ci possède un crâne qui ressemble à celui du chimpanzé, de dos, et à l'australopithèque, de face. Il aurait vécu il y a 6-7 millions d'années dans le bassin du Tchad, en Afrique, et serait donc bien plus ancien que *Australopithecus* et *Ardipithecus*. Il serait quasi-contemporain de *Orrorin tugenensis*. Question non résolue : s'agit-il d'un ancêtre de la lignée proprement humaine, de la lignée des antropoïdes — une « gorillette » — ou au contraire un ancêtre commun aux deux lignées ? Il est difficile de le dire. Nous contemplons une évolution « buissonnante » des ancêtres de l'homme dont la génomique détaillée nous serait fort utile.

La séquence du génome du chimpanzé n'est pas achevée, mais ce que l'on connaît est déjà fort instructif. Il n'y a que 1,2 % de différences génétiques entre le chimpanzé et l'homme, soit en définitive, 18×10^6 changements de paires de bases, principalement dus, semble-t-il, à des événements chromosomiques relativement macroscopiques : fusion (les chromosomes 2p et 2q du chimpanzé fusionnent en un seul chromosome 2p + q chez l'homme), mais aussi translocations, inversions, duplications. L'arbre phylogénétique hypothétique fondé sur les homologues de séquence place la divergence homme-chimpanzé à 4-8 MA, celle avec des gorilles il y a 5-8 MA et celle avec des orangs-outangs il y a 12-15 MA — le chimpanzé étant le plus proche de l'homme, l'orang-outang le plus éloigné.

Un aspect assez inattendu des travaux sur le génome humain est la grande *variabilité* de celui-ci d'un *individu* à *l'autre*. Les 0,1 % de différence de séquence inter-individuelle sont de plusieurs types (Paalo, 2003) :

- *Variations en « blocs »*

Des « blocs haplotypes » de 5 000 à 200 000 pb font de notre génome une *mosaïque* : 928 d'entre eux ont été étudiés en Afrique, Asie, Europe, 51 % sont trouvés dans trois continents, 72 % dans deux continents et 28 % dans un seul continent. Dans ce dernier cas, 90 % se trouvent en Afrique, où la variabilité est la plus grande. À l'extérieur de l'Afrique, on rencontre l'ensemble des variations africaines, ce qui fait de l'Afrique le berceau de l'humanité. L'*Homo sapiens* se serait développé entre 50 et 200 000 ans à partir d'une population d'environ 10 000 individus d'origine africaine. D'autre part, l'homme de Néanderthal, selon Paabo, n'aurait pas contribué au pool génétique de l'homme moderne (données

de l'ADN mitochondrial). Toutefois, ce point de vue est contesté. Quant à la variabilité génétique de nature « ethnique », elle ne correspond qu'à 10 % de la variabilité génétique globale de l'espèce humaine. La variabilité interindividuelle en termes de blocs haplotypes est beaucoup plus importante et le génome d'un individu en Europe peut être beaucoup plus proche de celui d'une personne d'Afrique ou d'Asie que de celui d'une autre personne en Europe.

- *Variants structuraux*

Des variants de moindre ampleur, ou SNP, séquences d'ADN courtes de moins de 1 000 pb (insertions, délétions, inversions, duplications) sont une source de variabilité importante. On en rencontre environ 10 millions dans les populations humaines (1 nucléotide sur 300 dans le génome d'un individu). À côté des SNP, des variants microscopiques ou submicroscopiques de plus grande taille 3 Mpb ou plus, visibles souvent après coloration chromosomique (ex. trisomie 21) sont abondants (voir Fenk et coll. 2006). Sur 100 génomes individuels étudiés, 600 variant d'au moins 100 Mb ont été identifiés : variations du nombre de copies (de 12 à 100 par individu « sain »), inversions (fréquemment conséquences des phénotypes pathologiques comme hémophilie, dystrophie, syndrome de Williams ou d'Angelman... 5 à 9 % dans la population générale). La variabilité de type SNP ou submicroscopique est considérable dans les populations humaines et est responsable de différences interindividuelles quantitatives concernant la réponse aux médicaments, la prédisposition aux maladies, les capacités d'apprentissage. Enfin, l'intégration récente de rétrovirus dans le génome a été examinée chez le chimpanzé (Jern et coll. 2006) dont le génome, comparé à celui de l'homme, montre deux grands groupes de γ -rétrovirus (PtG1 et PtG2) présents seulement chez le chimpanzé et pas chez l'homme, et deux autres groupes communs. Fait surprenant, les séquences des rétrovirus PtG1 et PtG2 se retrouvent dans le génome de deux babouins et d'un macaque. S'agirait-il de transfert horizontal *entre* espèces dû à l'infection du chimpanzé par ses proies ?

En conclusion, la génomique humaine révèle chaque jour de nouveaux gènes candidats qui nous permettent de mieux comprendre l'évolution du « génome de l'esprit », mais montre également une variabilité considérable des génomes individuels qui peut contribuer à la variabilité des dispositions cérébrales normales et pathologiques.

IV. Le protéome et la morphogenèse cérébrale : de 1 à 3 dimensions

La mise en place du plan d'organisation du corps et du cerveau, en particulier, résulte d'une combinatoire organisée dans l'espace et dans le temps de régulations d'expressions géniques. Arendt et Nubler-Jung (1997) ont montré comment la transition d'une organisation avec chaîne nerveuse ventrale (polychètes) à une organisation avec chaîne nerveuse dorsale (chordés) pouvait se réduire à des mouvements de gastrulation d'une extrême simplicité qui pourraient être sous le

contrôle d'un nombre réduit de gènes de type homéotique. Ils ont d'autre part souligné la grande similitude existant entre l'expression des gènes de développement du système nerveux chez la drosophile et chez la souris, en particulier pour la distribution longitudinale du produit de ces gènes, la distribution segmentaire étant plus variable de la mouche à la souris. La conservation du plan d'organisation moléculaire du système nerveux en développement est remarquable de la mouche à la souris, à l'homme...

Ces idées reprennent et étoffent celles déjà présentes dans *l'Homme neuronal*, mais butent encore sur les mécanismes propres à la complexification de l'organisation du cerveau qui s'est développée dans le cadre de ce plan d'organisation. Un trait singulier, mais qui peut être d'importance générale, est l'accroissement différentiel de surface de certains territoires cérébraux. L'exemple le plus évident est celui du néocortex dont l'expansion par rapport aux cortex archaïques signe l'évolution des mammifères. Plus discrète, mais non moins importante est l'expansion de la surface relative du cortex frontal qui de 3,5 % chez le chat et 8,5 % chez le singe écureuil, et passe à 11,5 % chez le macaque, 17 % chez le chimpanzé et 29 % chez l'homme (Fuster, 1989).

Un modèle expérimental simple peut aider à la compréhension des mécanismes mis en jeu : celui du rôle des facteurs de transcription à homéo-domaine EmX2 et « paired-box » Pax6 dans la spécification des aires corticales chez la souris. Ces deux protéines sont exprimées dans l'épithélium dorsal télencéphalique sous forme de gradient rostro-caudaux opposés : EmX2 haut niveau caudal, Pax6 haut niveau rostral. Les souris mutantes invalidées pour chacun de ces gènes ont été identifiées et les conséquences sur la différenciation des aires corticales mesurées soit avec la Cadhérine 8 (aires motrices rostrales), soit avec la Cadhérine 6 (aires soma-sensorielles latérales) chez la souris EmX2^{-/-}. Comme prévu, il y a expansion postérieure des territoires rostraux ; chez la souris Pax6^{-/-} le contraire se produit, les territoires latéro-caudaux progressent vers l'avant. On peut concevoir que des gènes de ce type, Pax6 en particulier, règlent la surface corticale relative occupée par le cortex frontal.

On sait depuis Brodmann que les aires corticales se définissent par une cytoarchitecture homogène que délimitent des frontières abruptes. La question de l'expansion d'une aire corticale se pose donc en terme de déplacement d'une frontière. Le modèle computationnel proposé par Kerszberg & Changeux (1994) répond à cette question avec un coût moléculaire fort modeste. Il se fonde sur un mécanisme général d'expression d'un gradient embryonnaire tel qu'on peut l'observer aux étapes précoces du développement chez la drosophile. Certains produits de gènes maternels forment un gradient antéro-postérieur comme *bicoid*, d'autres forment une frontière abrupte comme *hunchback*, d'autres enfin forment une bande transversale comme *Krüppel*. Le modèle s'intéresse à la formation d'une frontière d'expression d'un gène zygotique (qui s'exprime à partir des noyaux de l'embryon *hunchback* appelé Vernier (V)), à une position définie le long d'un gradient antéro-postérieur continu d'un morphogène M. L'idée de base

est que M et V coopèrent pour régler l'expression du gène V de sorte que c'est à une concentration critique de M que se forme suffisamment de complexe MV pour que le gène V soit transcrit. Cela se concrétise en supposant que V et M forment plusieurs dimères possibles, qui se fixent sur le promoteur du gène V, le dimère MV étant le plus efficace pour stimuler la transcription. La frontière est donc définie par la concentration de MV qui dépend de M et de l'activité transcriptionnelle du gène V. Une autocatalyse a lieu dans la formation de l'hétérodimère MV, d'où la frontière d'expression génique très raide. La position de la frontière change en fonction de la forme du gradient initial de morphogène mais aussi de l'affinité du complexe transcriptionnel, de son efficacité... Des changements très modestes de la structure de facteurs de transcription peuvent avoir des conséquences dramatiques sur la position de frontières ... et donc de la complexification du cerveau !

V. Épigenèse par stabilisation sélective des synapses

Le chapitre sur « l'épigenèse » est celui de *l'Homme neuronal* qui a eu le plus d'impact. Il a été repris et approfondi dans *l'Homme de Vérité* de 2002 et conserve toute sa validité. Une remarque cependant sur l'usage du mot « épigenèse » : il est de plus en plus utilisé par les biologistes moléculaires du développement dans le sens de régulation de l'expression des gènes au cours de l'embryogenèse, essentiellement au niveau de la chromatine (modifications covalentes des histones, etc.). Dans l'article fondateur de Changeux, Courrège, Danchin (1973), le terme est utilisé pour spécifier le mécanisme proposé, la stabilisation sélective de synapses par l'activité qui a lieu, bien plus tard, au cours du développement fœtal et post-natal. Ce mécanisme de sélection darwinienne non génétique, on le sait, contraste avec l'hypothèse plus innéiste de la « validation fonctionnelle » de Hubel et Wiesel et avec celle plus empiriste de la « croissance orientée ». Le théorème de variabilité selon lequel « different learning inputs may produce different learning organizations and neuronal functioning abilities, but the same behavioral ability » répond aux critiques des cognitivistes comme Fodor selon lequel il est sans intérêt de tenter un lien entre « neurologie et psychologie » puisque cette relation est éminemment variable !

a) Rôle de l'activité spontanée dans l'épigenèse par sélection

Cet aspect, très important, de la théorie originale (Changeux & Danchin, 1976) était mis en relief dans *l'Homme neuronal* avec une section du chapitre sur l'épigenèse intitulé : « Les rêves de l'embryon ». Depuis, Lamberto Maffei puis Carla Shatz ont poursuivi l'analyse avec le système visuel en démontrant la présence d'une activité spontanée importante dans la rétine fœtale qui se trouve être propagée sous forme d'onde cohérente qu'un effecteur nicotinique (l'épibatidine) (Shatz) désorganise. Des souris invalidées pour la sous-unité $\beta 2$ (et $\alpha 4$) du récepteur nicotinique ont permis de démontrer l'importance majeure de cette

activité spontanée dans le développement des voies visuelles jusqu'au cortex cérébral. Les souris $\beta 2^{-/-}$ dépourvues de liaison de nicotine de haute affinité montrent une altération propre de la ségrégation des projections rétiniennes sur le corps grenouillé dorso-latéral (CGL) et sur le colliculus (Rossi et coll. 2001) et une réorganisation physiologique du CGL, tant pour l'organisation oculaire, que pour la rétinitopie et la réponse on/off. On note à la fois gains et pertes de fonction (Grubb et coll. 2003). Enfin, la carte rétinitopique de la rétine sur le colliculus supérieur est altérée chez les souris $\beta 2^{-/-}$ (Mrcic-Flogel et coll. 2005). L'activité spontanée « organisée » de la rétine est donc *nécessaire* à la mise en place des voies visuelles, de la rétine au colliculus et au cortex visuel.

b) *Épigénèse croisée entre modalités sensorielles distinctes*

Un autre développement récent de la théorie est offert par les expériences remarquables de réafférentation entre voies sensorielles de modalités différentes, comme vision et audition. Diderot, Helvétius et les Encyclopédistes se posaient déjà la question de ce que serait la représentation du monde d'un sujet possédant mille doigts ou d'un sujet chez lequel le nerf auditif serait remplacé par le nerf optique ? Verraient-ils le monde autrement ? L'expérience a été réalisée par Sur et coll. (1998) sur le furet nouveau-né. Ceux-ci enlèvent colliculus supérieur et aires visuelles primaires ainsi que d'autres voies et, dans ces conditions, la rétine se projette sur le corps genouillé moyen (MGN) des voies auditives. Quelques semaines après l'opération, on constate que, anatomiquement, les axones visuels se terminent sur le MGN et que des cellules du MGN répondent désormais à des stimuli visuels ; mieux, les cellules du cortex auditif répondent à des bornes lumineuses de manière sélective à l'orientation comme les cellules complexes du cortex visuel ! Le cortex auditif primaire de l'animal normal montre une représentation *unidimensionnelle* de la cochlée, celui du cortex auditif ré-afférenté une carte *bidimensionnelle* de la rétine (Roe et coll. 1990) ; les modules d'orientation visuelle et les connexions horizontales à longue distance sont semblables dans le cortex auditif ré-afférenté à celles trouvées dans le cortex visuel normal. Frost et ses collègues (2000) ont étudié le comportement de discrimination visuelle de stimuli variés (noir/blanc, raies horizontales/verticales, carrés, etc.) dans un test d'apprentissage, chez le hamster après/sans ré-afférentation du cortex auditif par des voies visuelles. Le résultat est sans ambiguïté : les animaux ré-afférentés ont un comportement très semblable à celui des animaux normaux. La permutation des afférences sensorielles entraîne une réorganisation globale des voies cérébrales au bénéfice de la voie sensorielle privilégiée !

c) *Compensation sensorielle chez les sujets aveugles*

Dans la « Lettre sur les aveugles », Diderot notait chez l'aveugle du Puisieux de remarquables compétences tactiles qu'il considérait déjà comme supérieures à la normale. L'imagerie cérébrale a révélé de remarquables réorganisations de

l'organisation fonctionnelle du cerveau des aveugles. Le groupe de Goffinet dans les années 90 notait par PET une activation du cortex visuel chez le sujet aveugle lors de la lecture tactile du Braille. L'activation des aires primaires *et* secondaires est bilatérale chez le sujet aveugle alors que dans les mêmes conditions on note une désactivation chez le sujet normal. Les méthodes de potentiels évoqués et de RMf ont confirmé ces premières observations qui montrent une ré-afférentation en profondeur du cortex cérébral chez le sujet aveugle, en particulier des aires visuelles par les stimuli tactiles somato-sensoriels. Bückel et coll. (1998) et Leonardo Cohen et coll. (1999) ont découvert, de plus, que celle-ci diffère chez les aveugles nés et chez les aveugles tardifs. Leonardo Cohen a démontré que si la cécité se manifeste après l'âge critique de 14-16 ans, l'activation du cortex visuel primaire est moindre que chez les aveugles nés. D'autre part, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) des aires occipitales entraîne des erreurs dans la lecture du Braille chez l'aveugle, mais est sans effet sur la lecture tactile de caractères romains en relief chez le sujet voyant (par contre des erreurs apparaissent si la TMS est appliquée sur le cortex pariétal). Un AVC entraînant une lésion occipitale chez une femme aveugle de naissance sachant lire le Braille entraîne une alexie du Braille. D'autre part, si on bande pendant cinq jours les yeux d'un sujet adulte voyant, un recrutement des aires occipitales par des stimuli tactiles s'observe ! Y a-t-il croissance rapide de connexions ? Ou activation de connexions latérales déjà présentes ? La question mérite d'être examinée.

Goldrick & Kanics (2003) ont étudié de manière quantitative l'acuité tactile chez le sujet aveugle et montré une amélioration des performances qui se manifeste par une acuité semblable à celle d'un sujet de même sexe, mais 23 ans plus jeune. Selon la tradition grecque ancienne et la tradition biblique, l'aveugle est une « base de données vivante », particulièrement fiable : Homère est aveugle et le Talmud de Jérusalem (Tractate Shabat 6b) soutient que « les traditions citées par le rabbin Sheshet ne sont pas sujettes au doute puisqu'il est aveugle ». Amedi et coll. (2003) comparent une tâche « cognitive » de génération de verbe par audition et de « mémoire verbale » (rappel d'une liste de 9 noms abstraits après une semaine). Les sujets aveugles présentent les mêmes performances que les sujets voyants pour la tâche de génération de verbe mais des performances accrues pour la tâche de mémoire verbale. Fait remarquable, les aires visuelles s'activent lors de la performance de la tâche de mémoire verbale. Il ne s'agit pas en fait d'une réorganisation « globale » du cortex visuel mais bien d'une réorganisation spécifique « épigénétique » propre à l'aveugle, touchant la lecture tactile et les tâches de mémoire verbale.

d) Enveloppe génétique de l'épigénèse connexionnelle

La théorie initiale de la stabilisation sélective des synapses définissait, sous le terme d'« enveloppe génétique », l'ensemble des déterminants génétiques intervenant dans le guidage axonal : la reconnaissance de la cible, l'adhérence synaptique ou la stabilisation (ou l'élimination) des contacts précoces. Un des acquis

important des dernières années sur ce thème a été la mise en évidence d'altérations pathologiques de l'épigenèse connexionnelle consécutives à des perturbations de l'enveloppe génétique. Celles-ci pourraient être à l'origine de maladies graves de l'enfant.

La *dyslexie* se manifeste par des troubles de la lecture chez l'enfant et de nombreux gènes candidats ont été identifiés ; un gène candidat particulièrement intéressant, découvert par un groupe finlandais (Hannula Jouppi et coll. 2005), est homologue du gène de guidage axonal appelé *ROBO*₁ identifié chez la drosophile et dont l'activation s'accompagne chez la souris de la perturbation des axones du cerveau croisant la ligne médiane.

L'*autisme* a été décrit en 1943 par Léo Kanner comme un déficit dans le développement des relations sociales réciproques, un « trouble du contact affectif » qui apparaît chez l'enfant de 3 ans, qui est quatre fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles et s'accompagne d'une accélération de la croissance axonale dans le cerveau entre 6 et 14 mois. Bourgeron et coll. ont identifié deux loci sur le chromosome X associés à l'autisme qui correspondent aux *neuroligines* 4 et 3. Ces neuroligines sont des protéines d'adhésion présentes du côté post-synaptique de la synapse et qui s'associent aux neurexines, protéines déjà mentionnées dans ce cours pour l'extrême diversité des formes obtenues par épissage alternatif. L'altération des neuroligines interférerait avec la synaptogenèse corticale et toucherait plus sélectivement les neurones à axons longs intervenant directement dans l'espace de travail conscient et qui se trouvent plus vulnérables du fait du rapport très élevé du volume synaptique.

Le *syndrome de l'X-fragile* est la forme la plus fréquente de retard mental (QI ≤ 50), provoquée par une anomalie de l'extrémité du bras long du chromosome X. Le gène responsable, identifié par Jean-Louis Mandel et ses élèves en 1991, est appelé FMR1. La région codante est de 1,9 kb et les mutations responsables du X fragile se trouvent à l'extérieur de celle-ci : ces mutations résultent de l'expansion de triplets CGG : 230 à 1 000 d'entre elles entraînent la perte de fonction. La protéine FMRP interagit avec des protéines CYFiP qui elles-mêmes interagissent avec RAC₁ qui est une GTPase intervenant dans la réorganisation de l'actine et donc du cytosquelette neuronal engagé dans la stabilisation synaptique ! Dyslexie, autisme, retard mental lié à l'X fragile sont donc produits par des altérations pathologiques de l'enveloppe génétique de l'épigenèse synaptique.

e) Biologie moléculaire de l'épigenèse par sélection

Dans l'*Homme neuronal* étaient déjà mentionnés les travaux alors en cours sur la biologie moléculaire du développement de la jonction neuromusculaire. Une importante étape avait été franchie avec l'identification du récepteur de l'acétylcholine et les moyens d'étudier sa distribution au cours du développement embryonnaire : d'abord réparti uniformément sur la fibre musculaire embryonnaire, le récepteur s'accumule progressivement sous la terminaison motrice locali-

sée au milieu de la fibre musculaire pour former la jonction neuromusculaire, tandis que le récepteur extra-synaptique disparaît. Une compartimentation de l'expression génique a lieu et porte essentiellement sur la transcription. Suivant le modèle proposé par Changeux, Klarsfeld & Heidmann (1987), les « premiers messagers » impliqués sont, soit des facteurs neurotrophiques (neuréguline, CGRP, AGRIN, etc.) pour le domaine jonctionnel, soit l'activité électrique (et l'entrée de Ca^{++} qui accompagne la dépolarisation pour le domaine extra-jonctionnel). À ces premiers messagers correspondent des chaînes de transduction du signal différent qui, finalement, contrôlent des facteurs de transcription distincts qui, eux-mêmes se fixent sur des éléments d'ADN différents, présents sur les promoteurs des gènes codant pour des sous-unités du récepteur distinctes.

Les résultats expérimentaux ont au cours des récentes décennies largement confirmé ce modèle, avec en particulier : 1) au niveau *jonctionnel*, réglé par l'Agrine : l'identification d'une boîte N, de séquence TTCCGG, engagée dans la fixation du facteur de transcription GABP α sous le contrôle de kinases ERK et C-jun ; 2) au niveau *extra-jonctionnel* réglé par l'activité électrique : l'intervention d'un facteur myogénique, du type de la myogénine, se fixant sur une boîte E de séquence CANNTG présent dans le promoteur de la sous-unité $\alpha 1$; 3) la démonstration qu'une déacétylation des histones (histone déacétylase HDAC9) qui contribue à la régression des gènes de la myogénine et des gènes du récepteur nicotinique par l'activité électrique (Schaeffer et coll. 2005) ; 4) la découverte que des mutations dans la boîte N (de la sous-unité ϵ) et de la boîte E (dans le promoteur de la 43K-RAPSYN) entraînent des myasthénies congénitales (référence dans Engel & Ohno, 2003) ; 5) l'élucidation de la structure du complexe supra-macromoléculaire qui agrège les molécules de récepteur dans la membrane sous-synaptique et les stabilise et comprend, en plus de 43K-RAPSYN, MUSK, Utrophin, Syntrophin, Actin, etc., vers le cytosquelette cytoplasmique, et dystroglycan, laminine, agrine, etc., vers l'espace synaptique et la membrane pré-synaptique ; 6) la découverte par Triller & Choquet (2001) que même si la densité élevée des molécules de récepteurs est stable sous la terminaison nerveuse, ces molécules sont mobiles et s'échangent avec les molécules de récepteurs extra-synaptiques ; divers mécanismes de piègeages des récepteurs sous-synaptiques sont plausibles et peuvent intervenir pour régler l'efficacité synaptique. Apéria et coll. (2005) ont ainsi proposé que les transitions allostériques des récepteurs NMDA piègent les récepteurs dopaminergiques, diffusibles.

En conclusion, la biologie moléculaire de l'épigenèse a fait des progrès considérables depuis *l'Homme neuronal* et offre un paysage entièrement nouveau de multiples mécanismes moléculaires d'apprentissage, insoupçonnés jusque-là.

D'autre part, au niveau plus global, de nombreuses applications sont découvertes chaque jour pour l'épigenèse connexionnelle, comme l'acquisition du langage parlé, des systèmes symboliques, de l'écriture et de la lecture. De nouvelles interfaces sont reconnues avec le développement des cultures, leur propagation et leur diversification, avec les sciences de l'homme en général.

VI. « Problèmes de conscience »

Ce titre reprend celui d'une section d'un chapitre important de *l'Homme neuronal* intitulé « les objets mentaux ». Sous ce titre, j'abordais déjà une question, popularisée par la suite par Francis Crick et Gerald Edelman, et largement débattue, qui est celle, non pas tant des « corrélats neuronaux de la conscience » (« Neural Correlation of Consciousness »), mais des *bases neurales de la conscience*. À la page 197, j'écrivais : « Au niveau d'intégration où nous nous situons désormais, ce qu'il est convenu d'appeler la "conscience", se définit comme un système de régulation global qui porte sur les objets mentaux et leurs calculs. Une manière d'aborder la biologie du système de régulation consiste à en examiner les divers états et à identifier les mécanismes qui font passer d'un état à l'autre ». L'exemple des hallucinations, puis celui des transitions veille-sommeil et du rôle de la formation réticulée avec ses divers systèmes neuromodulateurs, étaient présentés. Je suggérais que des voies réciproques, en retour, du cortex vers le tronc cérébral, contribuent à une « intégration entre centres » et que du « jeu de ces régulations emboîtées naît la conscience ». J'appliquais de ce fait à la conscience le concept de « ré-entrées », utilisé par Edelman dans le cas de la sélection des synapses, idée qui sera reprise ultérieurement par Edelman lui-même pour la conscience. Le « calcul des émotions » était également mentionné avec une citation de Sartre pour qui « l'émotion serait un mode d'existence de la Conscience », ce qui m'amenait à souligner le rôle des émotions dans l'évolution des « calculs » conscients. Ce chapitre se concluait avec la proposition que « l'Homme n'a désormais plus rien à faire de "l'Esprit", il lui suffit d'être un Homme neuronal ». Ce même point de vue était repris bien après par Francis Crick dans « The astonishing hypothesis » de 1994.

La stratégie que nous avons adoptée depuis pour une étude scientifique de la conscience, essentiellement Stanislas Dehaene et moi-même, repose sur l'élaboration de « modèles ». Ceux-ci ont pour but « de représenter un comportement ou un processus "mental" sur la base d'une architecture neurale minimale mais réaliste et de distributions d'activité, si possible en termes mathématiques » et « d'établir des relations causales entre un comportement spécifique ou même un processus mental *subjectif* et des mesures neurales *objectives*, qui peuvent être mises à l'épreuve expérimentalement du niveau moléculaire au niveau cognitif ».

Tout théoricien est cependant conscient du fait que, étant une « production de son cerveau », « le meilleur modèle ne donnera jamais [...] une description complète et exhaustive de la réalité ». Cette stratégie de modélisations en fait n'est pas neuve : elle poursuit et étend une tradition pastoriennne qui a toujours été celle de la biologie moléculaire. Désormais, elle s'applique à des niveaux d'organisation de plus en plus élevés, à commencer par les modèles d'épigenèse par sélection de synapse, au niveau des *réseaux de neurones*, puis à leur extension à des *ensembles importants de neurones* suivant les modèles de la physique statistique (Toulouse, Dehaene & Changeux, 1985). Ce dernier modèle possède la propriété

intéressante, qui va au-delà du modèle classique de Hopfield (1982), celle de fonctionner comme un « palimpseste ». Au lieu de s'effondrer de manière catastrophique quand on ajoute de plus en plus de mémoires, il développe un régime stationnaire où seules les mémoires récentes peuvent être rappelées, les mémoires les plus anciennes s'effaçant progressivement. Cette propriété globale d'empan de mémoire dépend en fait de propriétés microscopiques particulièrement simples comme, par exemple, le nombre moyen de synapses par neurones (Nadal et coll. 1986). Le modèle qui suivit (Dehaene, Changeux, Nadal, 1987) portait sur l'apprentissage de séquences temporelles, comme le chant des oiseaux. Là encore le mécanisme simple de « triade synaptique » crée un ordre global : celle-ci introduit une séquence temporelle obligatoire dans l'activation de deux synapses. D'autre part, le modèle postule une architecture macroscopique en trois couches de « groupes de neurones » reliés entre eux par des triades synaptiques. Enfin, la production spontanée de « pré-représentations » de séquences allant d'un groupe de neurones à l'autre permet une *sélection par résonance* avec le percept d'entrée. Un apprentissage de séquences temporelles par sélection peut désormais se produire.

La modélisation de fonctions cognitives a été abordée par la suite (Dehaene, Changeux, 1989, 1991) avec le projet de construire un « organisme formel » capable d'effectuer des tâches de réponse différée de type A non B, ou « *delayed matching to sample* », et des tâches de tri de cartes de Wisconsin, sachant que la performance de toutes ces tâches dépend de l'intégrité du cortex préfrontal. Toutes demandent un « effort mental » (le mot « effort conscient » aurait pu être utilisé mais, par souci de prudence, ne le fut pas). L'architecture de base de l'organisme formel proposé repose sur deux principes : 1) la distinction de *deux niveaux d'organisation* : un niveau de base sensori-moteur et un niveau supérieur (analogue du *supervisory attentive system* de Shallice) où se situe un générateur de diversité encodé par des groupes de neurones-règles dont l'activité varie alternativement d'un groupe à l'autre ; et 2) l'intervention de *neurones de récompense* — ou de renforcement positif ou négatif — dans la sélection de la règle qui s'accorde avec le signal reçu du monde extérieur (donné par exemple par l'expérimentateur). Le modèle de 1991 permet en plus : 1) la mémorisation des règles testées avec la possibilité de rejeter des règles par raisonnement ; 2) le test interne des règles en cours par auto-évaluation ; et 3) la détection de coïncidence entre règle anticipée et signal de récompense par des récepteurs allostériques présents à des sites stratégiques.

Le test de la Tour de Londres qui lui aussi mobilise le cortex préfrontal, fit lui-même l'objet d'une modélisation (Dehaene et Changeux, 1991), qui proposait une synthèse entre une organisation hiérarchique, un système d'évaluation ascendant et un système de planification descendant, permettant d'organiser des séquences de déplacements successifs menant à la réalisation d'un but défini.

Avec le cours de 1992, l'année qui suivit la publication du modèle de la tâche de Wisconsin avec Stanislas Dehaene, le ton change. Il est consacré très

explicitement aux *bases neurales des états de conscience* et d'attention. À cette occasion, je reprenais les diverses définitions de la conscience : depuis le « sentiment intérieur » de Lamarck en 1809 ; les « nouveaux états groupés s'intercalant entre les états groupés primitifs et créant une conscience indépendante du milieu extérieur » de Spencer (1955), un « milieu intérieur » mental analogue du milieu intérieur de Claude Bernard ; un des niveaux hiérarchiques les plus élevés, « les moins organisés, les plus complexes et les plus volontaires » pour Hughlings-Jackson (1870-1882) ; enfin, un « courant de conscience » dynamique pour William James (1890). Plus récemment, Llinas, Crick, Edelman, parmi d'autres se sont intéressés à la conscience, mais aucun n'a proposé un modèle neuro-computationnel explicite. Bernard Baars (1988), par contre, dans son ouvrage « *A cognitive theory of consciousness* » propose un modèle psychologique où il distingue processus encapsulés et non conscients, et espace de travail conscient toutefois sans base neuronale pertinente.

Je suggérais dans ce cours d'étendre le modèle de Dehaene & Changeux (1991) au « compartiment conscient » de Bernard Baars. Un long travail de réflexion avec Stanislas Dehaene s'ensuivit, il prit environ 5 ans, avant que soit proposé un modèle plausible des bases neuro-anatomiques de l'espace de travail conscient de Baars. Celui-ci peut se définir comme un espace de simulation, supra-modal, d'actions virtuelles, où s'évaluent buts, intentions, programmes d'action, etc., en référence à l'interaction avec le monde extérieur, les dispositions innées, le soi et l'histoire individuelle, les normes morales et les conventions sociales internalisées sous forme de traces de mémoire à long terme. L'hypothèse fondamentale du modèle de Dehaene, Kerszberg & Changeux (1998) est que les neurones pyramidaux du cortex cérébral, qui possèdent des axones longs et sont susceptibles de relier entre elles des aires corticales distinctes et même des hémisphères cérébraux, souvent de manière réciproque, constituent la base neurale principale de l'espace de travail conscient. Ces neurones, observés initialement par Ramon y Cajal, sont présents, essentiellement, mais pas exclusivement, dans des couches II et III du cortex cérébral et sont particulièrement abondants dans le cortex préfrontal, pariéto-temporal et cingulaire, formant en quelque sorte un « circuit neuronal » de l'espace de travail conscient. Il est tout à fait remarquable que des tâches cognitives qui donnent accès à la conscience entraînent une activation de ce circuit alors que celui-ci ne s'active pas lors du traitement non conscient (tâches de masquage ou de clignement attentionnel (Dehaene et Sergent)). Il est intéressant de noter que ce circuit est très fortement inhibé dans l'état végétatif, lors de l'anesthésie générale ou du coma (Laureys). Enfin, la dynamique de l'accès à la conscience a pu être mesuré récemment par des méthodes électroencéphalographiques sur le modèle du clignement attentionnel et révèle un maximum d'amplitude entre 300 et 400 millisecondes (Sergent et coll. 2006). Cet accès est tardif comparé aux données de Zéki et se produit de manière brutale de « tout-ou-rien ». Le modèle de Dehaene, Sergent, Changeux (2003) rend compte de cet effet de seuil sur la base de connexions en retour — de haut en bas — des

neurones de l'espace de travail conscient vers les aires sensorielles primaires et secondaires. La comparaison entre données théoriques et expérimentales est satisfaisante. C'est, je pense, la première tentative « réussie » de modélisation connexionniste de l'accès à la conscience.

Le chapitre sur la conscience s'est achevé avec le concept de « règle épigénétique ». Il est essentiellement motivé par l'observation simple que tout modèle connexionniste réaliste qui prend en compte le nombre immense de neurones cérébraux et de leurs interconnexions se heurte très rapidement à une explosion combinatoire. Il existe des dispositifs cérébraux qui « encodent » cette combinatoire et sont chez l'homme acquis par l'apprentissage. D'où la propriété de « règle épigénétique » qui se construit à la suite de raisonnements, calculs, jugements, etc., et évite d'innombrables et inopérants essais et erreurs, restreignant le nombre de choix possibles dans l'espace de travail conscient (Changeux, 2002). Les conséquences sont importantes en mathématique, linguistique, esthétique ou éthique. On peut concevoir la sélection et mise en mémoire d'une « règle efficace » comme la sélection d'une distribution de connexions, d'états concertés d'ensembles de neurones, transmissibles de manière épigénétique, au niveau du groupe social par un mécanisme d'imitation ou de récompense partagée... C'est là une question importante à examiner avec attention dans le cadre de la relation entre neuroscience et sciences humaines.

VII. Le Beau, le Bien, le Vrai

Le dernier cours s'est achevé avec l'esquisse de problématiques où l'intégration sciences humaines-neuroscience peut être enrichissante pour la connaissance. On en revient aux trois questions de Platon sur le Beau, le Bien, le Vrai, en dehors, bien entendu, de tout contexte essentialiste. Le thème du Beau regroupe les activités esthétiques sous la forme d'une communication inter-subjective impliquant les émotions, en harmonie avec la raison, et renforçant le lien social, sans progrès mais en constant renouvellement. Le thème du Bien revient à la normativité éthique, la recherche d'une vie bonne de l'individu avec les autres dans le groupe social, encadrée par des normes rationnelles avec progrès dans les conditions de vie. Le Vrai est la visée de la recherche scientifique à la poursuite de vérités objectives rationnelles, universelles et cumulatives, avec constante remise en question critique mais progrès des connaissances. Chacun de ces thèmes porte sur des « représentations sociales » de type distinct.

Considérons d'abord *l'œuvre d'art et la neuro-esthétique*. L'œuvre d'art est destinée à la communication intersubjective des émotions, elle possède un pouvoir évocateur qui rend conscientes les mémoires à long terme (non conscientes) et leur signature émotionnelle, les fait partager (par empathie) et possède, de ce fait, une pluralité de significations ; c'est un poème visuel construit sur la rime et le contraste entre éléments visuels (Humphrey, 1980). Sur le plan neurobiologique, le plaisir esthétique est supposé mobiliser (Changeux, 1987), d'une manière

concertée, des ensembles de neurones qui réunissent les représentations mentales les plus synthétiques élaborées par le cortex préfrontal avec l'activité du système limbique. Le « percept » qui, pour Michel Onfray, nous « cloue d'étonnement et d'admiration par son efficacité esthétique, brutale, immédiate, sidérante » correspondrait, selon moi, à un accès global de multiples représentations neurales, actuelles et mémorisées, visuelles et émotionnelles, dans l'espace de travail neuronal. Les prédispositions neurales à l'expérience esthétique sont d'abord les voies visuelles et les multiples aires organisées de manière parallèle et hiérarchique, de la rétine au cortex frontal, avec l'analyse du mouvement, de la profondeur, de l'organisation spatiale (voie dorsale) et avec la reconnaissance des objets, des visages, la perception des couleurs (voie ventrale) ; ensuite, les circuits neuro-naux des émotions, tels que les décrit Panksepp (1992) pour le système limbique avec des sous-ensembles pour les motivations, désirs (dopamine), agressions, colères (acétylcholine), peurs et paniques, détresses (opiacés). En accord avec les hypothèses considérées, le système limbique est très étroitement interconnecté avec le cortex préfrontal ; des travaux d'imagerie fMRI récents (Jacobsen et coll. 2006) montrent effectivement une mobilisation fronto-cingulaire pour le jugement esthétique alors qu'une mobilisation pariéto-motrice a lieu pour le jugement de symétrie.

Les règles épigénétiques concernées par les créations artistiques sont : 1) l'adéquation au réel ou *mimésis* : cette règle d'imitation du réel par l'artiste est loin d'être suivie universellement ; 2) le *consensus partium* ou règle de l'harmonie des parties avec le tout. Celle-ci est, me semble-t-il, très générale : même dans le cas des œuvres abstraites, ou « pop », il y a composition ; 3) *la parcimonie* est, elle aussi assez générale : pour Herbert Simon (1997), elle est critère de beauté d'une proposition scientifique et, bien sûr, d'une œuvre d'art dans la mesure où elle explique beaucoup à partir de peu ; 4) *la nouveauté* est, elle aussi, universelle : elle lutte contre la fatigue esthétique, le déjà vu, le trop vu et incite l'artiste à se renouveler ; 5) *la tranquillité*, le fait de rêver en liberté, la catharsis ; 6) *l'exemplum*, les « belles idées », véhicule la conception du monde de l'artiste, son message éthique universel.

L'origine évolutive du sens éthique, déjà présent chez l'oiseau, est multiple : 1) sélection sexuelle avec Darwin (1871) : la beauté sert de publicité, de signal honnête de bonne santé, d'aptitude évolutive (fitness) ; 2) sélection de groupe (Sober & Wilson) : l'art sert à renforcer les comportements coopératifs dans la survie générale de l'espèce ; 3) l'art sans contrainte normative réconcilie l'homme avec lui-même en vivant des expériences esthétiques communes — intercommunautaires — à l'échelle planétaire.

La nature et la destination des *normes morales*, la *neuroéthique*, diffèrent radicalement de celles des règles de l'art, en ce sens qu'elle ne porte pas sur la communication intersubjective d'un quelconque plaisir esthétique mais sur des règles de vie délibérées et conscientes de l'individu au sein du groupe social avec, pour première visée, le règlement des conflits interindividuels. Alors que l'on

peut dire que l'art ne progresse pas, mais se renouvelle constamment, les normes morales sont susceptibles d'évoluer avec les conditions de vie qu'améliorent en permanence les progrès de la science et de la technique. C'est d'ailleurs le rôle des comités d'éthique que de contribuer à cette évolution.

Les prédispositions neurales engagées dans la normativité éthique incluent : 1) l'*empathie* ou la capacité de l'individu à se représenter les états mentaux d'autrui, d'attribuer aux autres connaissances, croyances, émotions, à reconnaître une éventuelle différence/identité entre les états mentaux des autres et les siens ; 2) l'inhibition de violence ou la *sympathie*, qui consiste à arrêter le geste qui fait souffrir autrui et, éventuellement, lui porter secours.

Les règles épigénétiques qui vont contribuer à la mise en place de normes morales incluront la distinction entre prescriptions conventionnelles propres à une culture définie et les obligations morales communes à la plupart, sinon à toutes les sociétés. La déclaration des droits de l'homme de 1789 et surtout la déclaration universelle de 1948 expriment cette volonté d'universalité.

La visée des *représentations scientifiques* est de contribuer à la recherche de « vérités objectives » universelles et cumulatives qui entraînent un progrès des connaissances, des techniques et de l'industrie. Les prédispositions neurales incluent celles déjà mentionnées de l'esthétique et de l'éthique, avec en plus, la capacité de « *distanciation* », de distinction d'un point de vue centré sur soi, ou égocentrique, d'un point de vue extérieur ou allocentrique (Berthoz).

Les règles épigénétiques vont avant tout être celles de la rationalité d'une proposition, avec les règles de la logique, mais également l'examen critique et le débat public, en vue de sélectionner la solution qui marche, la plus adéquate au réel, la plus acceptable pour tous et donc la plus universelle. Un des traits les plus critiques du mouvement scientifique est d'accepter la révision d'une « vérité » établie et également de *progresser* constamment dans la connaissance du monde et de nous-mêmes. La dynamique de la science se fonde tout autant sur la proposition de modèles théoriques, représentations mentales d'un objet, d'un processus, d'un univers, etc., que sur la mise à l'épreuve expérimentale par la démonstration publique, la validation, l'invalidation de modèles, l'évocation de nouvelles théories, l'imitation, l'innovation et la compétition dans un réseau international de chercheurs qui évolue avec le temps et l'espace.

Pour conclure, je mentionnerai un passage de *l'Homme de Vérité* (p. 412) : « Une meilleure connaissance de l'homme et de l'humanité permettra de valoriser la diversité des expériences personnelles, la richesse des différentes cultures, la multiplicité de leurs conceptions du monde. Ce savoir favorisera la tolérance et le respect mutuel sur la base d'une reconnaissance d'autrui comme un autre soi-même appartenant à une même espèce sociale issue de l'évolution des espèces. » « Il montre également que le cerveau peut permettre à l'humanité d'inventer un futur où l'on pourra atteindre la vie bonne, avec et pour les autres, au sein d'institutions justes. » Il donnera, espérons-le, accès à plus de bonheur. Ne peut-

on dire avec Diderot, que « le seul plaisir durable est, et sera toujours, dans la connaissance objective » ?

COMPTE-RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES
2005-2006

Molecular tuning of fast gating in pentameric ligand-gated ion channels (Thomas Grutter, Lia Prado de Carvalho, Virginie Dufresne, Antoine Taly, Stuart J. Edelstein, Jean-Pierre Changeux. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 18207-18212)

L'étude de chimères recombinantes entre le domaine extra-cellulaire du récepteur nicotinique $\alpha 7$ et le domaine membranaire du récepteur glycinergique montre que seulement deux acides aminés de la boucle 7 (ou boucle-Cys) du domaine extra-cellulaire du récepteur glycinergique et au plus cinq acides aminés de la boucle M2-M3 du domaine membranaire du récepteur $\alpha 7$ suffisent pour contrôler les cinétiques d'activation rapides de la chimère $\alpha 7$ -glycine et du récepteur glycinergique de type sauvage.

Mechanism of Cl⁻ selection by a glutamate-gated chloride receptor revealed through mutations in the selectivity filter (Morten Sunesen, Lia Prado de Carvalho, Virginie Dufresne, Régis Grailhe, Nathalie Savatier-Duclert, G. Gibor, A. Peretz, Bernard Attali, Jean-Pierre Changeux, Yoav Paas. J. Biol. Chem. 2006, 281, 14875-14881)

L'échange de segments polypeptidique entre le récepteur GluCl β de *Caenorhabditis elegans* et le récepteur nicotinique $\alpha 7$ de vertébrés, montre que la simple substitution d'un acide aminé chargé négativement dans la séquence connectant le premier et le second segment transmembranaire convertit la sélectivité du canal GluCl β d'anionique à cationique. De plus, l'élimination de charges positives du filtre de sélectivité ne modifie pas d'une manière aussi importante la sélectivité du filtre ionique. Il semble donc que les ions chlore interagissent principalement avec les amides du squelette peptidique.

Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors (Monica Mameli-Engvall, Alexis Evard, Stéphanie Pons, Uwe Maskos, Torgny Svensson, Jean-Pierre Changeux, Philippe Faure. Neuron, 2006, 50, 911-921)

L'enregistrement de l'activité spontanée de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale chez des souris invalidées pour les sous-unités $\alpha 7$ ou $\beta 2$ du récepteur nicotinique révèle une organisation hiérarchique des distributions d'activité sous le contrôle des récepteurs cholinergiques. L'activation du récepteur contenant la sous-unité $\beta 2$ fait passer les neurones dopaminergiques d'un

état de repos à un état excité où l'activation du récepteur $\alpha 7$ contrôle de manière fine ce dernier état mais seulement quand les récepteurs contenant $\beta 2$ ont été activés.

Genetic dissociation of two behaviors associated with nicotine addiction : beta-2 containing nicotinic receptors are involved in nicotine reinforcement but not in withdrawal syndrome (Morgane Besson, Vincent David, Sandra Suarez, Anne Cormier, Pierre Cazala, Jean-Pierre Changeux, Sylvie Granon. *Psychopharmacology*, 2006, 187, 189-199)

À la différence des souris de type sauvage, les souris invalidés pour la sous-unité $\beta 2$ perdent la capacité de s'auto-administrer la nicotine. Toutefois, ces souris $\beta 2^{-/-}$ montrent des syndromes d'abstinence semblables à ceux du type sauvage comme un accroissement du niveau de cabrages et de sauts lorsque l'abstinence est provoquée rapidement. Les récepteurs contenant la sous-unité $\beta 2$ ne sont donc pas impliqués dans les comportements provoqués par la cessation de consommation de nicotine

Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine (A.S. Villegier, L. Salomon, Sylvie Granon, Jean-Pierre Changeux, J.D. Belluzzi, F.M. Leslie, Jean-Paul Tassin. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31, 1704-1713)

Les inhibiteurs de la monoamine oxidase agissent en synergie avec les réponses locomotrices et les réponses de récompense stimulées par la nicotine.

A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction (Boris S. Gutkin, Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006, 103, 1106-1111)

Il est proposé un modèle neurocomputationnel pour la dépendance à la nicotine qui combine des changements de la réponse des récepteurs nicotiniques exprimés dans les neurones dopaminergiques mésolimbiques avec des apprentissages dans des circuits action/sélection sous contrôle de la dopamine. Ce modèle rend compte, de manière encore préliminaire mais satisfaisante, des processus d'acquisition de la dépendance à la nicotine.

Conscious, preconscious, and subliminal processing : a testable taxonomy (Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux, L. Naccache, J. Sackur, C. Sergent. *Trends Cogn. Sci.* 2006, 10, 204-211)

Sur la base de l'hypothèse de l'espace de travail neuronal global une taxonomie est proposée qui distingue entre vigilance et accès au rapport conscient et entre traitement subliminal, préconscient et conscient.

Acquisition and performance of delayed-response tasks : a neural network model (Thomas Gisiger, Michel Kerszberg, Jean-Pierre Changeux. *Cereb. Cortex.* 2005, 15, 489-506)

A model for integrating elementary neural functions into delayed-response behavior (Thomas Gisiger, Michel Kerszberg. *PloS Comput. Biol.* 2006 Apr., 2e25)

Un modèle de réseau neuronal est proposé qui apprend la tâche « d'appariement retardé à l'échantillon » (delayed-matching-to-sample) : il comprend un « réseau exécutif » contrôlant l'état d'activité des connections provenant de, et allant vers, une « couche de travail ». Le modèle montre dans ses prédictions que le réseau exécutif est nécessaire pour que la tâche puisse être exécutée en réglant le flux d'information entre mémoire de travail et aires sensorielles.

PUBLICATIONS

2005 (fin)

Articles

— Molecular tuning of fast gating in pentameric ligand-gated ion channels. GRUTTER, T., PRADO DE CARVALHO, L., DUFRESNE, V., TALY, A., EDELSTEIN, S.J., CHANGEUX, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 18207-12.

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

Reviews

— Mechanisms of neural integration at the brain-scale level. The neuronal workspace and microstate models. CHANGEUX, J.P., MICHEL C. Dahlem Workshop on : « Microcircuits : the interface between neurons and global brain function ». MIT Press, pp. 347-370.

2006

Articles

— Mechanism of Cl⁻ selection by a glutamate-gated chloride (GluCl) receptor revealed through mutations in the selectivity filter. SUNESEN, M., PRADO DE CARVALHO, L., DUFRESNE, V., GRAILHE, R., SAVATIER-DUCLERT, N., GIBOR, G., PERETZ, A., ATTALI, B., CHANGEUX, J.P., PAAS, Y. *J. Biol. Chem.* 281, 14875-81.

— Monitoring protein interactions in the living cell through the fluorescence decays of the cyan fluorescent protein. GRAILHE, R., MEROLA, F., RICHARD, J., COUVIGNOU, S., LE POUPON, C., CHANGEUX, J.P., LAGUITTON-PASQUIER, H. *Chemphyschem.* 7, 1442-1454.

— Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors. MAMELI-ENGVALL, M., EVRARD, A., PONS, S., MASKOS, U., SVENSSON, T.H., CHANGEUX, J.P., FAURE, P. *Neuron*, 50, 911-21.

— Genetic dissociation of two behaviors associated with nicotine addiction : Beta-2 containing nicotinic receptors are involved in nicotine reinforcement but not in withdrawal syndrome. BESSON, M., DAVID, V., SUAREZ, S., CORMIER, A., CAZALA, P. CHANGEUX, J.P., GRANON, S. *Psychopharmacology (Berl)* 187, 189-199.

— Reinforcing effects of nicotine microinjections into the ventral tegmental area of mice : Dependence on cholinergic nicotinic and dopaminergic D1 receptors. DAVID, V., BESSON, M., CHANGEUX, J.P., GRANON, S., CAZALA, P. *Neuropharmacology*, 50, 1030-40.

— Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine. VILLAGIER, A.S., SALOMON, L., GRANON, S., CHANGEUX, J.P., BELLUZZI, J.D., LESLIE, F.M., TASSIN, J.P. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1704-1713.

— Inhibition of both alpha7* and beta2* nicotinic acetylcholine receptors is necessary to prevent development of sensitization to cocaine-elicited increases in extracellular dopamine levels in the ventral striatum. ZANETTI, L., DE KERCHOVE D'EXAERDE, A., ZANARDI, A., CHANGEUX, J.P., PICCIOTTO, M.R., ZOLI, M. *Psychopharmacology (Berl)* 187, 181-188.

— The beta2 but not alpha7 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor is required for nicotine-conditioned place preference in mice. WALTERS, C.L., BROWN, S., CHANGEUX, J.P., MARTIN, B., DAMAJ, M.I. *Psychopharmacology (Berl)* 184, 339-44.

— The role of nicotinic acetylcholine receptors in lymphocyte development. SKOK, M., GRAILHE, R., AGENES, F., CHANGEUX, J.P. *J. Neuroimmunol.* 171, 86-98.

— A model for integrating elementary neural functions into delayed-response behavior. GISIGER, T., KERSZBERG, M. *PLoS Comput. Biol.* 2, 211-227.

— A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction. GUTKIN, B.S., DEHAENE, S., CHANGEUX, J.P. *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA*, 103, 1106-11.

— Conscious, preconscious, and subliminal processing : a testable taxonomy. DEHAENE, S., CHANGEUX, J.P., NACCACHE, L., SACKUR, J., SERGENT, C. *Trends Cogn Sci.* 10, 204-11.

Reviues

— The Ferrier Lecture 1998. The molecular biology of consciousness investigated with genetically modified mice. CHANGEUX, J.P. *In* : « Philosophical Transactions of the Royal Society », 361, 2239-2259.

— Creation, Art, and the Brain. CHANGEUX, J.P. *In* : « Neurobiology of Human Values », Springer Verlag Berlin, Heidelberg, pp. 1-10.

— Nicotine enhances intracellular nicotinic receptor maturation : a novel mechanism of neural plasticity ? CORRINGER, P.J., SALLETTE, J., CHANGEUX, J.P. *J. Physiol. Paris*, 99, 162-71.

— Attention-deficit/hyperactivity disorder : A plausible mouse model ? GRANON, S., CHANGEUX, J.P. *Acta. Paediatr.* 95, 645-9.

— Nicotinic acetylcholine receptors functions in the CNS investigated with a novel method of stereotaxic gene re-expression in knockout mice. MASKOS, U., GRANON, S., FAURE, P., CHANGEUX, J.P. *In* : The Novartis Foundation Symposium 275 « Understanding nicotine and tobacco addiction » pp. 64-82.

— Allosteric receptors after 30 years. CHANGEUX, J.P., EDELSTEIN, S.J. *In* « Allosteric Proteins : 40 years with Monod-Wyman-Changeux », *Rend. Fis. Acc. Lincei*, 17, 1-10.

— Allosteric proteins : from regulatory enzymes to receptors. CHANGEUX J.P. *In* « Allosteric Proteins : 40 years with Monod-Wyman-Changeux », *Rend. Fis. Acc. Lincei*, 17 : 11-29.

SÉMINAIRES

Neuro-Économie

- 20 mars, Christian SCHMIDT : Neuro-économie et analyse économique.
- 27 mars, George LOEWENSTEIN : Animal spirits : affect and deliberation in economic behavior.
- 3 avril, Wolfram SCHULTZ : Systèmes de récompense et incertitude.
- 15 mai, Massimo EGIDI : Biases and representations in puzzles and games
- 22 mai, Marc WILLINGER : Profondeur du raisonnement dans les jeux de concours de beauté : à la recherche de fondements neuronaux.
- 29 mai, Aldo RUSTICHINI : Economic choices in ambiguous situations.
Drazen PRELEC : Neuro-economic models of self-control.

UNIVERSITÉ D'UPPSALA (Suède)

21 septembre

— Conférence : « The Physiology of Truth : the neuroscience of human knowledge ».

22 septembre

— Conférence mini-workshop on the Synapse : « The multiple functions of brain nicotinic receptors investigated by recombinant DNA technologies ».

23 septembre

— Séminaire-discussion avec des étudiants.

— Open seminar « The neuroscience of Ethics : a program for future research ».