

Neuropharmacologie

M. Jacques GLOWINSKI, professeur

Le cours de cette année a été consacré à un domaine de recherche en pleine expansion, celui des acides aminés excitateurs (AAE) et de leurs récepteurs. Après avoir insisté sur le rôle primordial des études électrophysiologiques et pharmacologiques dans le développement de ces recherches, nous avons comparé leur évolution pendant ces trente dernières années à celle des travaux sur les acides aminés inhibiteurs et notamment du GABA. Ceci était d'autant plus justifié que la série de séminaires a été consacrée à l'épilepsie, maladie(s) très vraisemblablement liée(s) à des dysrégulations de certains systèmes neuronaux riches en AEE ou en GABA.

Les plus nombreux du SNC, les systèmes neuronaux riches en AAE ou en GABA constituent un réseau « exécutif » dont certaines des propriétés ont été rappelées en les distinguant de celles du réseau « régulateur » constitué essentiellement de systèmes neuronaux monoaminergiques.

Le cours a été organisé autour de trois axes de recherche :

1) Distribution topographique des systèmes neuronaux glutamatergiques (ou riches en acide aspartique) et étude des processus intervenant dans la biosynthèse, le stockage ou l'inactivation de ces médiateurs.

2) Etudes électrophysiologiques et biochimiques des propriétés des récepteurs des AAE de type NMDA, quisqualate et kainate ;

3) Propriétés fonctionnelles des systèmes glutamatergiques (ou riches en acide aspartique), l'accent étant mis sur les régulations interneuronales, les phénomènes de potentialisation de longue durée et la neurotoxicité.

Pour conclure, nous nous sommes intéressés à certains acides aminés soufrés (acide homocystéique) et plus particulièrement à un dipeptide, l'acide N-acétyl, aspartyl, glutamique présents dans certains neurones et qui pourraient jouer un rôle de médiateur chimique excitateur en agissant préférentiellement sur les récepteurs de type NMDA.

J.G.

TRAVAUX DE LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE
(Groupe NB, I.N.S.E.R.M. U.114)

Plusieurs axes de recherches ont été poursuivis. Ils peuvent être brièvement résumés.

1. *INTERACTIONS CELLULAIRES AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL* (Responsable de l'équipe : A. Prochiantz)

1.1. *Etablissement in vitro de la polarité neuronale*

Au cours des années précédentes, nous avons démontré que la croissance des axones et des dendrites est régulée séparément et que cette régulation est sous le contrôle de facteurs d'origine astrocytaire. L'analyse des protéines synthétisées par les astrocytes et présentes à leur surface ou sécrétées dans le milieu nous a conduit à proposer que la croissance dendritique est régulée par des isoformes région-spécifiques de protéines de matrice et à nous intéresser en particulier à la configuration soluble ou liée au substrat de ces molécules.

Cette année, nous avons apporté des éléments confirmant cette hypothèse. En effet, la laminine soluble et la fibronectine attachée au substrat bloquent la croissance des dendrites alors que cette même croissance a lieu quand la laminine est liée au substrat ou quand la fibronectine est présentée aux neurones sous forme soluble (B. Chamak).

Par ailleurs, au cours de cette étude des protéines astrocytaires, nous avons mis en évidence une glycoprotéine de 140 kD liée à la surface des astrocytes par un lien phosphatidyl-inositol et libérée dans le milieu sous l'action de la phosphatidylinositol phospholipase C (F. Amblard). Ce travail est poursuivi au laboratoire par M. Lévy (purification de la protéine et production d'anticorps monoclonaux).

1.2. *Etude de l'expression génétique de certains oncogènes au cours de la différenciation neuronale*

En collaboration avec B. Olofsson et A. Tavitian, nous avons étudié l'expression de certains gènes de la famille ras au cours de l'ontogénèse du système nerveux central, notre effort étant concentré sur le gène rab3, spécifique du système nerveux et qui code pour une protéine de 25 kD. Ce gène est exprimé à partir du 13^e jour de la vie embryonnaire et son expression augmente avec la maturation cérébrale. Il reste transcrit chez

l'adulte. Nous avons constaté que l'expression de rab3 est très forte dans le mésencéphale et le cortex cérébral, faible dans le cervelet et intermédiaire dans le striatum. Deux ARNs messagers sont présents, dont l'un (1.2 kb) est synthétisé par les astrocytes et les neurones alors que l'autre (1.8 kb) n'est exprimé que dans les neurones. La forte homologie existant entre rab3 et YPT1 ou sec-4 suggère que le produit de rab3 joue un rôle dans la stabilisation du cytosquelette ou dans le transport polarisé des vésicules post-Golgiennes (J. Ayala et al.).

1.3. *Neuro-immunologie*

Nous avons purifié à homogénéité des cellules microgliales amiboïdes, encore appelées macrophages cérébraux. Cette purification est démontrée par le marquage des populations cellulaires à l'aide d'anticorps dirigés contre 1) le récepteur au fragment iC3b de la molécule C3 du complément, 2) le récepteur CD4, 3) les antigènes MHCII. En collaboration avec Rhône-Poulenc Santé, nous avons établi que les microglies amiboïdes synthétisent de l'interleukine 1 et du facteur de nécrose tumorale. Cette démonstration a été faite au niveau de la traduction (tests biologiques) et de la transcription (analyse des messagers par transfert nordique). Ce travail démontre clairement que ce sont les microglies amiboïdes et non les astrocytes (comme on le pensait jusqu'à présent) qui sont à l'origine de l'interleukine 1 cérébrale dont un des rôles est de stimuler la prolifération astrocytaire, au cours du développement et chez l'adulte (Hétier et al.).

En collaboration avec R. Houlgatte et P. Brachet, nous avons également démontré que les macrophages cérébraux synthétisent du facteur de croissance nerveuse (NGF) (Mallat et al.). Cette découverte suggère fortement que les cellules microgliales amiboïdes ont aussi un rôle neurotrophique au cours du développement et dans les étapes de régénération post-lésionnelle. Dans la mesure où la population microgliale est la seule population cellulaire visiblement infectée par le HIV, on peut proposer que les démences associées au SIDA pourraient résulter d'une diminution du support neurotrophique apporté par ces cellules.

Enfin, M. Mallat a rassemblé des observations extrêmement suggestives de l'existence de parentés de lignage entre les cellules microgliales amiboïdes et les oligodendrocytes. Si cette hypothèse était confirmée, cela amènerait sans doute à réviser certaines idées sur l'origine purement neuroectodermique de populations cellulaires importantes du système nerveux central.

2. CARACTÉRISTIQUES ET RÉGULATIONS DES PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DE CERTAINS RÉCEPTEURS CENTRAUX (Responsables de l'équipe : J. Prémont et J.C. Beaujouan)

2.1. Régulation par les œstrogènes des récepteurs des monoamines couplés à une adénylate cyclase localisés sur des neurones striataux en culture primaire de l'embryon de souris

Précédemment, nous avons montré qu'un prétraitement des neurones striataux par le 17 β -œstradiol (28 h, 1nM) provoque une disparition de l'inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase induite par la DA médiée par des récepteurs D2 alors que la réponse stimulatrice médiée par les récepteurs D1 est augmentée. Des études de liaison effectuées avec des ligands iodés spécifiques de ces deux types de récepteurs ont révélé que les densités des récepteurs D1 et D2 ne sont pas modifiées par le prétraitement œstrogénique des cellules. Le nombre d'unités catalytiques de l'adénylate cyclase restant stable, seuls les systèmes de couplage des récepteurs DA avec leurs effecteurs paraissent devoir être affectés. Afin de mettre en évidence un effet du 17 β -œstradiol sur les protéines G, nous avons développé deux approches expérimentales : l'une consiste à mesurer le niveau d'ADP-ribosylation des sous-unités « α i » et « α s » sous l'influence respective de la toxine pertusis et de la toxine cholérique ; l'autre vise à déterminer des modifications éventuelles des taux des sous-unités des protéines G (β γ , « α i » et « α s » à l'aide d'anticorps spécifiques (M. Maus et J. Prémont).

2.2. Régulation des phospholipases C sensibles à l'acétylcholine et à la noradrénaline par l'adénosine. Démonstration d'une coopérativité neuro-gliale

- Nous avons montré dans des expériences précédentes que le carbachol en agissant sur des récepteurs muscariniques stimule la formation de dérivés phosphorylés de l'inositol (principalement IP1) dans des coupes de striatum de rat adulte et des neurones de striatum d'embryon de souris en culture primaire alors qu'il est inefficace sur des cellules gliales. La 2-chloroadénosine ne potentialise cette réponse que sur des coupes de striatum (rat adulte) ou des co-cultures neuro-gliales (souris embryonnaire), mais n'a aucun effet sur la réponse évoquée sur des populations neuronales pures (exemptes d'éléments gliaux).

- Une série d'observations permet d'envisager que sous l'influence de la 2-chloroadénosine, les astrocytes striataux libèrent une substance capable de potentialiser la réponse muscarinique spécifiquement neuronale : 1) la potentialisation de la réponse muscarinique par la 2-chloroadénosine n'est observée qu'en présence des cellules gliales d'origine striatale ; 2) une diminution de la densité des cellules gliales par un traitement aigu d'une co-culture neuro-gliale

par le cytosine arabinoside entraîne une réduction de l'effet potentialisateur de la 2-chloroadénosine ; 3) l'addition de cellules gliales sur des cultures neuronales effectuée 30 minutes seulement avant l'incubation en présence de carbachol permet d'obtenir l'effet potentialisateur de la 2-chloroadénosine.

- Par ailleurs, il est intéressant de noter que si les neurones et les cellules gliales d'origine striatale possèdent une phospholipase C sensible à la noradrénaline (via des récepteurs α 1-noradrénergiques), la 2-chloroadénosine ne potentialise cette réponse que sur les cellules gliales (M. El Etr, J. Prémont).

2.3. Etude des phosphorylations modulées par les neurotransmetteurs agissant par l'intermédiaire de l'AMP cyclique

Nous avons étudié deux aspects de la régulation des phosphorylations cAMP-dépendantes sur les neurones du striatum de la souris en culture primaire : la modulation de l'activité de la kinase cAMP-dépendante et la régulation d'une phospho-protéine enrichie dans les neurones, la statmin.

Une nouvelle méthodologie a été développée pour étudier l'activation de la kinase cAMP-dépendante (cAMPdPK) dans les cellules intactes. Dans un premier temps, les neurones sont traités par les analogues du cAMP ou des agents pharmacologiques divers, puis l'ensemble du système est figé par précipitation non dénaturante des protéines et congélation rapide. Dans une seconde étape, l'activité de la cAMPdPK est mesurée après reconstitution du système. Cette technique permet d'observer des activations dont les caractéristiques cinétiques sont proches de celles obtenues *in vitro* avec l'enzyme purifiée. Nous pouvons maintenant aborder l'étude de la modulation de l'activité cAMPdPK en réponse aux agents pharmacologiques extracellulaires. Ainsi une élévation importante et soutenue au-delà d'une minute du taux de cAMP intracellulaire induit une désensibilisation réversible de la kinase (H. Chneiweiss, J. Cordier).

La statmin est une phosphoprotéine de 18 kD observée à l'origine par A. Sobel (I.N.S.E.R.M. U.153) dans une lignée de cellules hypophysaires, GH4C1, dont la phosphorylation est modulée par les hormones agissant via la cAMP et la voie des inositolphosphates. Nous avons observé que cette protéine est enrichie dans le système nerveux central et localisée plus particulièrement dans les neurones. Son expression est précoce (12^e jour embryonnaire), atteint une valeur maximale à la naissance et demeure à un niveau élevé dans les semaines qui suivent. Comme au niveau hypophysaire, la phosphorylation de la statmin est stimulée par la forskoline (voie du cAMP) et les esters de phorbol (voie de la protéine kinase C) (H. Chneiweiss avec L. Beretta et A. Sobel).

2.4. Récepteurs des tachykinines

Les études sur les récepteurs centraux des tachykinines se sont poursuivies dans plusieurs directions.

- En utilisant le ligand ^{125}I -BHSP, des sites de liaison de type NK1 ont pu être mis en évidence sur une préparation enrichie de cônes de croissance obtenue à partir du cerveau de rat (5 jours). Les caractéristiques cinétiques et pharmacologiques de ces sites de liaison sont identiques à celles observées précédemment sur des synaptosomes de cerveau de rat adulte ou des populations neuronales ou gliales en culture primaire de l'embryon de souris. La présence de ces sites de liaison est en faveur de l'existence de récepteurs présynaptiques de la substance P et d'un rôle éventuel de la substance P dans les processus de migration ou d'élongation neuritique (O. Lockerbie, J.C. Beaujouan).

- Précédemment, dans des études autoradiographiques effectuées avec les ligands ^{125}I -BHSP et ^{125}I -BHE, nous avons mis en évidence la présence d'une densité importante de sites de liaison de type NK1 et NK3 dans le noyau interpedonculaire qui reçoit une innervation de fibres mixtes substance P/NKA originaires du noyau de l'habénula. Une étude de l'évolution de la densité de ces sites de liaison et de leur topographie au cours du développement a conduit à plusieurs observations : 1) chez l'animal adulte, les sites NK1 et NK3 présentent une topographie distincte et paradoxalement aucune corrélation n'existe entre la localisation de ces sites et celle des fibres mixtes substance P/NKA ; 2) la lésion des fibres afférentes substance P/NKA (lésion du faisceau rétro-réflexe) n'affecte pas la distribution des sites NK1 et NK3 ; 3) nous avons constaté la présence d'une densité plus élevée et d'une localisation plus diffuse des sites NK1 et NK3 chez l'animal nouveau-né, celle-ci devenant plus restreinte et se rapprochant de celle de l'adulte au cours de la 2^e semaine post-natale. Ajoutons que de nombreux sites de type NK1 et NK3 qui disparaissent au cours du développement ont été également observés dans le noyau raphé dorsal chez l'animal nouveau-né. Comme chez l'adulte, la destruction de l'afférence substance P/NKA est sans effet sur la densité ou la distribution des sites NK1 ou NK3 (M. Murray, M. Saffroy, Y. Torrens, J.C. Beaujouan).

- Les études structure-activité poursuivies en étroite liaison avec les D^{TS} S. Lavielle, G. Chassaing et leurs collègues du laboratoire du Professeur A. Marquet (Paris 6), ont permis d'obtenir certains agonistes des sites récepteurs NK1 et NK3 plus sélectifs que la substance P et la NKB respectivement. Des agonistes sélectifs des sites NK2 sont recherchés systématiquement. En ce qui concerne les sites NK1, la (Pro⁹) SP s'est avérée un agoniste ayant une excellente affinité pour les sites NK1 et dépourvue d'affinité pour les sites NK2 et NK3. La synthèse de (^3H) (Pro⁹) SP de haute activité spécifique effectuée par G. Chassaing a permis d'entreprendre des études de liaison afin

de déterminer ou non l'existence de sous-types de récepteurs NK1. L'étude des propriétés cinétiques et pharmacologiques des sites de liaison (^3H) (Pro^9) SP est en cours (F. Petitet, M. Saffroy, J.C. Beaujouan).

- Des études structure-activité ont également été effectuées avec le neuropeptide K, un peptide endogène présent dans le cerveau qui contient la séquence NKA dans sa partie C-terminale, et les scyliorhines I et II, deux autres tachykinines qui viennent d'être isolées à partir de l'intestin de la roussette. Le neuropeptide K et la scyliorhine I présentent une meilleure affinité que la NKA pour le site NK2. De plus, la scyliorhine I reconnaît avec une bonne affinité le site NK1. Enfin, la scyliorhine II est un ligand spécifique du site NK3 présentant une meilleure affinité que la NKB (J.C. Beaujouan, M. Saffroy, F. Petitet, Y. Torrens).

3. MÉCANISMES INTERVENANT DANS LA RÉGULATION DE LA LIBÉRATION DE DOPAMINE A PARTIR DES TERMINAISONS ET DES DENDRITES DES NEURONES DOPAMINERGIQUES NIGRO-STRIATAUX (Responsables de l'équipe : A. Chéramy, M.L. Kemel, C. Gauchy)

3.1. Etude de la libération de cholecystokinine-8S dans le noyau caudé et la substance noire : tentative de mise en évidence d'une co-libération de dopamine et de cholecystokinine-8S

Nous avons poursuivi nos études *in vivo* sur la libération de cholecystokinine-8S (CCK-8S) au niveau de la substance noire (pars compacta) et du noyau caudé chez le rat. Si nos résultats précédents permettaient d'envisager l'existence d'une co-libération de dopamine (DA) et de CCK-8S à partir des dendrites DA, les données en faveur de ce mécanisme au niveau des terminaisons DA étaient plus incertaines. En effet, nous avons montré dans le noyau caudé que la CCK-8S se trouve pour l'essentiel localisée dans des fibres non-DA, et que la DA et ses agonistes D1 et D2 modifient localement la libération de CCK-8S. De ce fait, la libération de CCK-8S évoquée par l'activation des neurones DA nigro-striataux pourrait résulter de l'action de la DA libérée sur des fibres riches en CCK-8S. Récemment, nous avons mis en évidence que l'activation des neurones DA induite par une application nigrale d'alpha-méthyl-paratyrosine provoque une augmentation concomitante de la libération de DA et de CCK-8S qui persiste en présence d'antagonistes DA (D1 et D2) (appliqués localement dans le noyau caudé). Ces données sont en faveur d'une co-libération de DA et de CCK-8S à partir des terminaisons des neurones mixtes DA/CCK-8S (F. Artaud, P. Baruch, G. Godeheu, A. Chéramy).

3.2. *Intervention des fibres cortico-striales glutamatergiques dans le contrôle présynaptique de la libération de dopamine*

Précédemment, nous avons mis en évidence l'existence d'une boucle thalamo-cortico-striatale intervenant dans un contrôle présynaptique facilitateur de la libération de DA. Celle-ci implique une projection bilatérale glutamatergique. En effet, chez le chat, l'application unilatérale de GABA (10^{-5} M, 30 min) dans les noyaux thalamiques moteurs augmente la libération de glutamate et de DA dans les deux noyaux caudés. De plus, les effets contralatéraux sont bloqués par une section aiguë du corps calleux.

Cette année, nous avons poursuivi cette étude et montré que l'application thalamique de GABA provoque également une augmentation ipsi- ou bilatérale plus modeste de l'efflux d'alanine, de glutamine et de tyrosine et que les effets contralatéraux disparaissent à la suite de la section du corps calleux. De plus, l'apport continu dans le noyau caudé ipsi-latéral d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, l'acide 2-amino-5-phosphonoalé-rique (10^{-5} M), abolit la stimulation de l'efflux de l'alanine et de la tyrosine induite par le GABA alors que la libération évoquée de glutamate persiste. Nous en avons conclu que l'activation de la boucle thalamo-cortico-striatale est également responsable d'une activation métabolique de certaines cellules cibles du noyau caudé favorisant un efflux de certains acides aminés. Ce dernier effet résulte de l'action du glutamate libéré sur des récepteurs postsynaptiques de type NMDA (L. Barbeito, G. Godeheu, A. Chéramy).

3.3. *Libération de N-acetyl-aspartyl-glutamate à partir de synaptosomes du cerveau de rat*

Le N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) est un peptide endogène présent dans certaines populations neuronales du SNC. De nombreuses études biochimiques, immunohistochimiques et électrophysiologiques suggèrent que ce peptide serait un neuromédiateur exciteur. La libération de NAAG à partir de terminaisons nerveuses n'ayant pas été encore démontrée, nous avons tenté de le faire en utilisant des synaptosomes du mésencéphale, et du diencéphale de rat, structures particulièrement riches en NAAG. Ainsi la dépolarisation des synaptosomes par le potassium (15 à 20 mM) accroît considérablement la libération de NAAG selon un processus calcium-dépendant. La libération de NAAG est également augmentée par le A 23187 (10^{-6} M), un ionophore calcique, et lorsque les synaptosomes sont incubés dans un milieu sans sodium (remplacé par du sucrose), deux traitements qui favorisent un influx important de calcium. Enfin, la vératridine (10^{-5} M) stimule la libération de NAAG et cet effet est bloqué par la tétrdotoxine. Ces données fournissent des arguments complémentaires en faveur du rôle de neuromédiateur du NAAG et ouvrent de nombreuses perspectives de recherche. Ainsi, le NAAG présent en abondance dans la substance noire, pourrait intervenir dans la régulation de

l'activité des neurones DA nigro-striataux (A. Pittaluga, L. Barbeito, G. Go-deheu, A. Cheramy).

3.4 Régulations présynaptiques de la libération de dopamine dans les striosomes et la matrice du noyau caudé du chat : rôle de l'acétylcholine

A la suite d'une étude anatomique sur l'organisation tridimensionnelle des striosomes (pauvres en acétylcholinestérase (AChE) et de la matrice (riche en AChE), nous avons mis au point en 1987, une méthode *in vitro* favorisant l'étude des circuits locaux impliqués dans le contrôle présynaptique de la libération de DA dans ces deux compartiments anatomiques. En accord avec des données histochimiques révélant une hétérogénéité de l'innervation DA du noyau caudé et de la présence d'une activité tyrosine hydroxylase plus importante dans la matrice, cette année, nous avons montré que la libération spontanée de ^3H -DA formée à partir de ^3H -tyrosine est plus élevée dans la matrice ($\times 2.5$) que dans les striosomes. Une dépolarisation induite par le potassium (30 mM) stimule la libération de ^3H -DA selon un processus calcium-dépendant dans les deux compartiments.

Des données indiquant une localisation préférentielle de récepteurs muscariniques (type M1) dans les striosomes, nous avons abordé l'étude du rôle de l'ACh dans les deux compartiments. La présence de récepteurs muscariniques sur les terminaisons DA intervenant dans le contrôle présynaptique de la libération de (^3H)DA a été mise en évidence au sein des striosomes. En effet, l'ACh ($5 \times 10^{-5}\text{M}$) stimule la libération de ^3H -DA ; cet effet persiste durant toute la durée de l'application de l'ACh et est toujours visible en présence de tétrodontoxine (10^{-6}M). Il n'est pas bloqué par la pempidine (10^{-5}M) (un antagoniste nicotinique), mais est complètement antagonisé par l'atropine (10^{-6}M) (un antagoniste muscarinique). Une situation plus complexe intervient dans la matrice : l'effet de l'ACh ($5 \times 10^{-5}\text{M}$) est de courte durée, il est partiellement bloqué par la pempidine (10^{-5}M) ou l'atropine (10^{-6}M). Toutefois, en présence d'atropine, un effet stimulateur de longue durée de l'ACh apparaît, démasquant un contrôle de type nicotinique plus important. Pour l'essentiel, au sein de la matrice, l'ACh favoriserait la libération de DA par un contrôle de type nicotinique, celui-ci serait régulé par une boucle GABAergique activée par la stimulation de récepteurs muscariniques (M.L. Kemel, C. Gauchy, M. Desban).

3.5. Régulation présynaptique *in vitro* de la libération de dopamine par des récepteurs glutamatergiques de type NMDA dans le striatum chez le rat

En utilisant la méthode *in vitro* de superfusion décrite précédemment (§ 3, 4), nous avons abordé l'analyse des effets des agonistes glutamatergiques sur la libération de ^3H -DA nouvellement synthétisée au niveau de coupes de striatum de rat. Le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ($5 \times 10^{-5}\text{M}$) stimule la

libération de $^3\text{H-DA}$. Cet effet est totalement bloqué en présence de Mg^{2+} (1 mM) ou de MK 801 (10^{-6}M), un antagoniste spécifique des récepteurs NMDA. Inversement, il est considérablement potentialisé par la glycine (10^{-6}M). Par ailleurs, la libération de $^3\text{H-DA}$ évoquée par le NMDA est partiellement bloquée en présence de tétrodontoxine (10^{-6}M) mais la stimulation résiduelle est également sensible à l'action inhibitrice du MK 801 (10^{-6}M) et semble légèrement potentialisée par la glycine (10^{-6}M).

Ces résultats suggèrent l'existence d'un double contrôle présynaptique glutamatergique de la libération de DA faisant intervenir des récepteurs de type NMDA, l'un direct (insensible à la tétrodontoxine) et l'autre indirect (sensible à la tétrodontoxine) (M.O. Krebs, C. Gauchy, M.L. Kemel, M. Desban).

4. SYSTÈMES DOPAMINERGIQUES MÉSOCORTICAUX ET MÉSOLIMBIQUES

4.1. *Etudes biochimiques et comportementales* (Responsable de l'équipe : J.P. Tassin)

4.1.1. *Etude de l'activité adénylate cyclase dans des cônes de croissance neuro-naux isolés*

Diverses études ont été effectuées dans le laboratoire sur une préparation purifiée de cônes de croissance obtenue à partir du cerveau antérieur du rat nouveau-né. Après avoir mis en évidence l'existence d'une activité adénylate cyclase élevée dans cette préparation et de sa stimulation par la forskoline (10^{-4}M), nous avons montré que cette activité est également stimulée par la DA (10^{-4}M) et le VIP (10^{-6}M) ; l'isoprotérénol (10^{-5}M) a un faible effet et des concentrations saturantes de sérotonine et de 2-chloroadénosine sont sans action. L'effet stimulant de la DA est médié par des récepteurs de type D1 puisqu'il est antagonisé par le dérivé SCH 233190, un antagoniste D1. Les activités D1, β -adrénergique et VIP sont plus élevées sur les cônes de croissance purifiés que sur les homogénats initiaux révélant une densité relativement importante des récepteurs correspondants sur les cônes de croissance. De plus, les effets de la DA, de l'isoprotérénol et du VIP (utilisés à des concentrations saturantes) sont additifs. Ceci suggère l'existence de populations distinctes de cônes de croissance possédant l'un ou l'autre type de récepteurs couplés à l'adénylate cyclase. Ces données ont été à l'origine d'une étude plus approfondie sur le rôle de ces récepteurs dans les processus de développement. Elles suggèrent également l'existence de récepteurs présynaptiques couplés à l'adénylate cyclase qui pourraient persister chez l'animal adulte (O. Lockerbie, D. Hervé, J.P. Tassin).

4.1.2. Récepteurs non-dopaminergiques intervenant dans la modulation des récepteurs DA D1 du cortex préfrontal

Précédemment, nous avons montré que l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs DA D1 dans le cortex préfrontal du rat n'apparaît que lorsque les fibres noradrénergiques ascendantes sont présentes. De plus, des déficits comportementaux induits par la destruction des systèmes DA ascendants issus de l'aire tegmentale ventrale (ATV) disparaissent ou sont réduits par la lésion additionnelle des fibres noradrénergiques ascendantes. Afin d'identifier le type de récepteurs noradrénergiques (α ou β) responsable de l'hétérorégulation par la noradrénaline des récepteurs DA, nous avons utilisé un ligand irréversible de plusieurs récepteurs monoaminergiques, le N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1, 2-dihydroquinoline (EEDQ). Ce ligand a la propriété de se lier *in vivo*, selon des affinités décroissantes, aux récepteurs α_2 , α_1 , D2, D1, 5-HT₂, 5-HT₁ et faiblement aux récepteurs β -adrénergiques et muscariniques.

Dans le cortex préfrontal (mais pas dans le striatum), l'administration *in vivo* de EEDQ (0.8 mg/kg ip) diminue légèrement (-10 à -25 %) le nombre de sites D1 et accroît l'activité adénylate cyclase sensible à la DA (+10 à +50 %) dans les 4 heures qui suivent. Cette augmentation de couplage des récepteurs D1 induite par l'EEDQ nécessite l'intégrité des récepteurs α_1 -adrénergiques puisqu'elle n'est pas observée à la suite d'un prétraitement des animaux avec le prazosin, un antagoniste α_1 -adrénergique. Ces résultats suggèrent que la stimulation des récepteurs α_1 -adrénergiques est nécessaire pour observer l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 corticaux (F. Trovero, G. Blanc, D. Hervé, J.P. Tassin).

4.1.3. Influence de la lésion des fibres dopaminergiques afférentes à l'amygdale sur l'activité des autres voies dopaminergiques ascendantes et sur la réactivité de l'animal à l'amphétamine

La destruction bilatérale de l'innervation DA de l'amygdale par des micro-injections de 6-OHDA effectuées dans les noyaux baso-latéraux augmente considérablement l'effet stimulant de l'amphétamine (1.5 mg/kg ip) sur l'activité locomotrice. Par contre, des lésions bilatérales électrolytiques n'affectent ni l'activité spontanée ni celle évoquée par l'amphétamine. Des études biochimiques ont permis de montrer que la destruction de l'innervation DA de l'amygdale exerce des effets opposés à la libération de DA dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal puisque le rapport DOPAC/DA (index de l'utilisation de la DA) augmente dans le noyau accumbens (25 %) et diminue dans le cortex préfrontal (-40 %). Ce déséquilibre de l'activité des voies DA mésocortico-préfrontal et méso-noyau accumbens pourrait être à l'origine de la potentialisation induite par l'amphétamine chez les animaux lésés. En effet, l'activation des neurones DA méso-noyau accumbens augmente l'activité locomotrice alors que celle des neurones DA mésocortico-préfrontaux exerce un

rôle inhibiteur (D. Hervé, G. Blanc, J.P. Tassin en collaboration avec H. Simon, K. Taghzouti, unité I.N.S.E.R.M., Bordeaux).

4.1.4. *Rôle des fibres dopaminergiques corticales dans le contrôle de l'activité locomotrice*

Nous avons vérifié directement le rôle inhibiteur des fibres méso-cortico-préfrontales DA sur l'activité locomotrice en utilisant des rats implantés bilatéralement avec des canules dans le cortex préfrontal et le noyau accumbens. L'injection bilatérale de l'amphétamine dans le noyau accumbens (1.5 µg/0.5 µl) induit rapidement une augmentation importante de l'activité locomotrice alors que celle effectuée dans le cortex préfrontal est sans effet. Par contre l'activation induite par injection de l'amphétamine dans le noyau accumbens est réduite (42 %) par des injections bilatérales simultanées d'amphétamine dans le cortex préfrontal. Bien qu'un effet lié à une libération accrue de noradrénaline dans le cortex préfrontal ne puisse être totalement exclu, ces données préliminaires sont en faveur d'un rôle inhibiteur de la DA corticale sur l'activité locomotrice (P. Vezina, F. Trovero, G. Blanc, J.P. Tassin).

4.2. *Etudes électrophysiologiques* (Responsable de l'équipe : A.M. Thierry)

4.2.1. *Activation sélective du système dopaminergique mésocortico-préfrontal par une stimulation nociceptive périphérique*

Chez le rat, les cellules du cortex préfrontal médian sont activées par une stimulation douloureuse périphérique (pincement intense de la queue). Nous avons montré que cette réponse excitatrice est bloquée lors de l'activation du système DA mésocortical induite par la stimulation électrique de l'ATV. Cette année, nous avons analysé l'effet de cette stimulation nociceptive sur l'activité des neurones DA de l'ATV chez le rat anesthésié avec de la ketamine. Après identification des neurones DA par activation antidromique, nous avons pu observer que le stimulus douloureux augmente (65 % des cellules) ou diminue (25 % des cellules) l'activité des neurones DA innervant le cortex préfrontal et que l'activité des neurones DA se projetant dans le noyau accumbens ou le septum n'est que peu ou pas affectée.

L'activation ou l'inhibition des cellules DA méso-cortico-préfrontales est importante, immédiate et persiste, pendant toute la durée du stimulus nociceptif. Ces données indiquent que l'activité des neurones DA mésocorticaux est sélectivement modifiée par le stimulus nociceptif et suggèrent l'existence de deux populations distinctes de neurones DA se projetant dans le cortex préfrontal (neurones activés et neurones inhibés) (J. Mantz, A.M. Thierry).

4.2.2. Influence des systèmes sérotoninergiques ascendants sur l'activité des neurones du cortex préfrontal médian

Le cortex préfrontal médian est innervé par des neurones sérotoninergiques originaires des noyaux du raphé dorsal et médian, les afférences du noyau raphé dorsal traversant le noyau médian. Chez le rat anesthésié avec de la kétamine, nous avons observé que la stimulation électrique du raphé médian (1 Hz) provoque une inhibition de l'activité spontanée d'une population importante (50 %) des neurones distribués dans les couches intermédiaires et profondes du cortex préfrontal médian. Celle-ci résulte vraisemblablement de l'activation des neurones sérotoninergiques. En effet, une réduction importante des réponses inhibitrices est observée chez des animaux dont les systèmes sérotoninergiques ascendants ont été préalablement détruits par une microinjection locale de 5,7-dihydroxytryptamine. Ces données complètent nos connaissances sur le rôle des systèmes aminergiques ascendants dans le contrôle de l'activité des neurones corticaux (J. Mantz, A.M. Thierry).

PUBLICATIONS

C. GAUCHY, M.L. KEMEL, M. DESBAN, R. ROMO, J. GLOWINSKI & M.J. BESSON, *The role of dopamine released from distal and proximal dendrites of nigrostriatal dopaminergic neurons in the control of GABA transmission in the thalamic nucleus.* (*Neuroscience*, 22 : 935-946, 1987).

B. CHAMAK, A. FELLOUS, J. GLOWINSKI & A. PROCHIANTZ, *MAP2 expression and neuritic outgrowth and branching are co-regulated through region-specific neuro-astroglial interactions.* (*The Journal of Neuroscience*, 7 (10) : 3163-3170, 1987).

O. ROBAIN, G. BARBIN, Y. BEN-ARI, F. ROZENBERG & A. PROCHIANTZ, *GABAergic neurons of the hippocampus : development in homotopic grafts and in dissociated cell cultures* (*Neuroscience*, 23 (1) : 73-76, 1987).

D. PELAPRAT, Y. BROER, J.M. STUDLER, M. PESCHANSKI, J.P. TASSIN, J. GLOWINSKI, W. ROSTENE & B.P. ROQUES, *autoradiography of CCK receptors in the rat brain using (³H) Boc-(Nle28, 31) CCK27-33 and (125I) Bolton-Hunter CCK8. Functional significance of subregional distributions,* (*Neurochem. Intern.*, 10 (4) : 495-508, 1987).

M. LÉVI-STRAUSS & M. MALLAT, *Primary cultures of murine astrocytes produce C3 and factor B, two components of the alternative pathway of complement activation* (*J. Immunology*, 139, 2361-2366, 1987).

P. FAVREL, A. VAN-WORMHOUDT, J.M. STUDLER & C. BELLON, *Immunochemical and biochemical characterization of gastrin/cholecystokinin-like peptides in Palaemon serratus (Crustacea decapoda) : Intermolt variations. (General & Comparative Endocrinology, 65, 363-372, 1987).*

O. PLOUX, S. LAVIELLE, G. CHASSAING, S. JULIEN, A. MARQUET, P. D'ORLÉANS-JUSTE, S. DIONE, D. REGOLI, J.C. BEAUJOUAN, L. BERGSTRÖM, Y. TORRENS & J. GLOWINSKI, *Interaction of tachykinins with their receptors studied with cyclic analogues of substance P and neurokinin B. (Proc. Nat. Acad. Sci., 84 n° 22, 8095-8999, 1987).*

L. BERGSTRÖM, J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, M. SAFFROY, J. GLOWINSKI, S. LAVIELLE, G. CHASSAING, A. MARQUET, P. D'ORLÉANS-JUSTE, S. DIONE & D. REGOLI, ³H-Neurokinin, *A labels a specific tachykinin-binding site in the rat duodenal smooth muscle (Mol. Pharmacol., 32, 764-771, 1987).*

J.P. TASSIN, D. HERVE, H. SIMON, K. TAGHZOUTI, W. ROSTENE, P. KITABGI & J. GLOWINSKI, *Adaptive responsiveness of some central receptors to the denervation of heterologous afferent fibers : functional significance and possible behavioral consequences (J. Receptor Res., 7 (1-4), 435-465, 1987).*

P. CARNOY, S. RAVARD, D. HERVE, J.P. TASSIN & P. SOUBRIE, *Apomorphine-induced operant deficits : a neuroleptic-sensitive but drug- and dose-dependent animal model of behavior. (Psychiatrie & Psychobiologie, II, 4, 1987).*

J.P. TASSIN, *Dopamine and mental illness : and what about the mesocortical dopamine system ? (Behav. Brain Sci., 10 (2), 224, 1987).*

R.O. LOCKERBIE, D. HERVE, G. BLANC, J.P. TASSIN & J. GLOWINSKI, *Isolated neuronal growth cones from developing rat forebrain possess adenylate cyclase activity which can be augmented by various receptor agonists (Dev. Brain Res., 38, 19-25, 1988).*

S. LAVIELLE, G. CHASSAING, O. PLOUX, D. LOEUILLET, J. BESSEYRE, S. JULIEN, A. MARQUET, O. CONVERT, J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, L. BERGSTRÖM, M. SAFFROY & J. GLOWINSKI, *Analysis of tachykinin binding site interactions using constrained analogues of tachykinins (Biochem. Pharmacol., 37 n° 1, 41-49, 1988).*

J.M. DEMINIÈRE, K. TAGHZOUTI, J.P. TASSIN, M. LE MOAL & H. SIMON, *Increased sensitivity to amphetamine and facilitation of amphetamine self-administration after 6-OHDA lesions of the amygdala (Psychopharmacology, 94, 232-236, 1988).*

K. TAGHZOUTI, H. SIMON, D. HERVE, G. BLANC, J.M. STUDLER, J. GLOWINSKI, M. LE MOAL & J.P. TASSIN, *Behavioural deficits induced by an electrolytic lesion of the rat ventral mesencephalic tegmentum are corrected by a super-imposed lesion of the dorsal noradrenergic system (Brain Res., 440, 172-176, 1988).*

F. AMBLARD, J.T. HE, J. BARBET, C. GORIDIS & A. PROCHIANTZ, *A 140-kilodalton protein is released from cultured astrocytes by phosphatidylinositol phospholipase C.* (*J. Neurochem.*, 50 n° 2, 486-489, 1988).

J.M. STUDLER, P. KITABGI, G. TRAMU, G. HERVE, J. GLOWINSKI & J.P. TASSIN, *Extensive co-localization of neurotensin with dopamine in rat meso-cortico-frontal dopaminergic neurons* (*Neuropeptides*, 11 n° 3, 95-100, 1988).

P. BRUNDIN, G. BARBIN, R.E. STRECKER, O. ISACSON, A. PROCHIANTZ & A. BJÖRKLUND, *Survival and function of dissociation rat dopamine neurones grafted at different developmental stages or after being cultured in vitro* (*Dev. Brain Res.*, 39 n° 2, 233-243, 1988).

G. BARBIN, D.M. KATZ, B. CHAMAK, J. GLOWINSKI & A. PROCHIANTZ, *Brain astrocytes express region-specific surface glycoproteins in culture* (*Glia*, 1, 96-103, 1988).

H. SIMON, K. TAGHZOUTI, H. GOZLAN, J.M. STUDLER, A. LOUILOT, D. HERVE, J. GLOWINSKI, J.P. TASSIN & M. LE MOAL, *Lesion of dopaminergic terminals in the amygdala produces enhanced locomotor response to D-amphetamine and opposite changes in dopaminergic activity in prefrontal cortex and nucleus accumbens* (*Brain Res.*, 447 n° 2, 335-340, 1988).

A. AUTILLO-TOUATI, B. CHAMAK, D. ARAUD, J. VUILLET, R. SEITE & A. PROCHIANTZ, *Region-specific neuro-astroglial interactions : ultrastructural study of the in vitro expression of neuronal polarity* (*J. Neurosci. Res.*, 19 : 326-342, 1988).

M. SAFFROY, J.D. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, J. BESSEYRE, L. BERGSTRÖM & J. GLOWINSKI, *Localization of tachykinin binding sites (NK1, NK2, NK3 ligands) in the rat brain* (*Peptides*, 9 n° 2, 227-241, 1988).

R.O. LOCKERBIE, J.C. BEAUJOUAN, M. SAFFROY & J. GLOWINSKI, *An isolated growth cone-enriched fraction from developing rat brain has substance P binding sites* (*Dev. Brain Res.*, 40 n° 1, 1-9, 1988).

J. GLOWINSKI, A. CHERAMY, R. ROMO & L. BARBEITO, *Presynaptic regulation of dopaminergic transmission in the striatum* (*Cellular and Molecular Neurobiol.*, (Rev.) 8, n° 1, 7-17, 1988).

Différents chercheurs ont présenté leurs travaux dans les congrès suivants :

J. GLOWINSKI & A. CHERAMY, *In vivo regulation of the dendritic release of dopamine in the substantia nigra : functional significance.* « The Function of Dendrites », IBRO symposium, Oxford, 8 septembre 1985.

C. GAUCHY, M.L. KEMEL, M. DESBAN & J. GLOWINSKI, *J. Regulation of ³H-DA release in matrice and striosomes compartment in cat caudate nucleus.* « Int. Conf. on the Basal Ganglia », Leeds, UK, 14-17 juillet 1987.

A. ROUSSELET, L. FETLER, G. BARBIN & A. PROCHIANTZ, *Studies on the role of glycoproteins of specific embryonic brain region in the in vitro morphogenesis of rodent mesencephalic neurons*. Chine, Août 1987.

R.O. LOCKERBIE, J.C. BEAUJOUAN, D. HERVE, M. SAFFROY, G. BLANC, J.P. TASSIN & J. GLOWINSKI, *Neuronal growth cones from developing rat forebrain have neurotransmitter receptors in their membrane*. « Developmental and reactive synaptogenesis », Lake Balaton, Hongrie, 13-16 août 1987.

R.O. LOCKERBIE, D. HERVE, G. BLANC, J.P. TASSIN & J. GLOWINSKI, *Isolated neuronal growth cones have neurotransmitter receptors linked to adenylylate cyclase*. « 2nd World Congress IBRO », Budapest, 16-21 août 1987.

R.O. LOCKERBIE, J.C. BEAUJOUAN, M. SAFFROY & J. GLOWINSKI, *Growth cones isolated from developing rat brain have substance P binding sites*. « 2nd World Congress IBRO », Budapest, 16-21 août 1987.

L. BERGSTRÖM, J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, M. SAFFROY & J. GLOWINSKI, *³H-Neurokinin A binding sites in the rat duodenal smooth muscle*. « 2nd World Congress IBRO », Budapest, 16-21 août 1987.

L. BARBEITO, G. GODEHEU, A. CHERAMY & J. GLOWINSKI, *Glutamate release from cortico-striatal neurons and presynaptic control of dopamine release in cat caudate nucleus*. « 2nd World Congress IBRO », Budapest, 16-21 août 1987.

A. PROCHIANTZ, A. ROUSSELET, L. FETLER, D. KATZ & G. BARBIN, *Extrinsic regulation of neuronal shape*. « 2nd World Congress IBRO », Budapest, 16-21 août 1987.

F. ARTAUD, P. BARUCH, A. CHERAMY & J. GLOWINSKI, *In vivo CNS release of cholecystokinin and its regulation by dopaminergic treatments*. « Gastrin and cholecystokinin », Cap d'Agde, 7-11 septembre 1987.

J.P. TASSIN, D. HERVE, G. BLANC, F. TROVERO & J. GLOWINSKI, *Functional significance of long-term hetero-regulation of dopaminergic receptors; further evidence for cortico-subcortical relationships*. « IUPHAR », Sydney, Australie 23 août-2 septembre 1987.

M. MALLAT & M. LÉVI-STRAUSS, *Astrocytic production of complement components: C3 and factor B*. « The second Intern. Cong. Neuroimmunology », Philadelphia, 8-11 septembre 1987.

A. PROCHIANTZ, G. BARBIN & A. ROUSSELET, *Astrocyte diversity and neuritic outgrowth*. « The second Intern. Cong. Neuroimmunology », Philadelphia, 8-11 septembre 1987.

A. CHERAMY, P. BARUCH, F. ARTAUD, G. GODEHEU, L. BARBEITO & J. GLOWINSKI, *Effects of the nigral application of tachykinins on dopamine release from dendrites and nerve terminals of nigro-striatal dopaminergic neurons in the cat*. Central Neuropeptides: from gene to the behaviour, ENA/RPS, Paris, 26-27 octobre 1987.

J.P. TASSIN, P. KITABGI, G. TRAMU, J.P. STUDLER & J. GLOWINSKI, *Meso-cortical dopaminergic neurons are mixed neurotensin/dopaminergic neurons ; biochemical and histochemical evidence*. Central Neuropeptides : from gene to behaviour, ENA/RPS, Paris, 26-27 octobre 1987.

H. CHNEIWEISS, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Opiate μ and δ -receptors are both negatively coupled to an adenylate cyclase on striatal neurones of the mouse embryo in primary culture*. Central Neuropeptides : from gene to behaviour, ENA/RPS, Paris, 26-27 octobre 1987.

Y. TORRENS, M.C. DAGUET, J. GLOWINSKI & J.C. BEAUJOUAN, *Substance P receptors coupled positively to phospholipase C on cortical astrocytes from the newborn mouse in primary culture*. Central Neuropeptides : from gene to behaviour, ENA/RPS, Paris, 26-27 octobre 1987.

H. CHNEIWEISS, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Opiate μ and δ -receptors on striatal neurones of the mouse embryo in primary culture : inhibition of adenylate cyclase activity and co-localization*. EWCBR, Tignes, 5-12 mars 1988.

H. CHNEIWEISS, *Introductory remarks on protein serine/threonine kinases and cyclic AMP-dependent protein kinases in striatal neurones and astrocytes grown in primary culture*. EWCBR, Tignes, 5-12 mars 1988.

M. MAUS, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Mechanism of regulation by 17- β oestradiol of biogenic amines-sensitive adenylate cyclase on striatal neurons in primary culture*. EWCBR, Tignes, 5-12 mars 1988.

J. GLOWINSKI, *Recent aspects on dopaminergic transmission in the basal ganglia*. EWCBR, Tignes, 5-12 mars 1988.

C. GAUCHY, M.L. KEMEL, M. DESBAN & J. GLOWINSKI, *Rôle respectif des récepteurs muscariniques et nicotiniqes dans le contrôle de la libération de dopamine au niveau des deux compartiments striataux : les striosomes et la matrice*. Les Neurotransmetteurs et leurs Interférences. IRIS, Servier, 4-6 mars 1988.

A.M. THIERRY, J. MANTZ & J. GLOWINSKI, *Action différentielle des systèmes dopaminergique et noradrénergique au niveau du cortex préfrontal*. Les Neurotransmetteurs et leurs Interférences. IRIS, Servier, 4-6 mars 1988.

J.P. TASSIN, *Les systèmes dopaminergiques et leurs cibles*. Les Neurotransmetteurs et leurs Interférences. IRIS, Servier, 4-6 mars 1988.

D. HERVE, G. BLANC, J. GLOWINSKI & J.P. TASSIN, *Interactions réciproques entre les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques dans le cortex préfrontal et l'aire tegmentale ventrale*. Les Neurotransmetteurs et leurs Interférences. IRIS, Servier, 4-6 mars 1988.

J. MANTZ, A.M. THIERRY & J. GLOWINSKI, *Réponse sélective des neurones dopaminergiques mésocorticaux à une stimulation périphérique nociceptive chez le rat anesthésié*. Association des Physiologistes, Marseille, 24-25 mars 1988.

L. BARBEITO, J.A. GIRAULT, G. GODEHEU, A. PITTALUGA, J. GLOWINSKI & A. CHERAMY, *Activation of the bilateral cortico-striatal projection by GABA application into thalamic motor nuclei in the cat as demonstrated by estimation of amino-acids release*. Excitatory Amino Acids'88, Manaus, Brésil, 28 mars-2 avril 1988.

M.L. KEMEL, C. GAUCHY, M. DESBAN & J. GLOWINSKI, *Striosome and matrix compartments of the cat caudate nucleus : respective roles of muscarinic and nicotinic receptors in the presynaptic control of dopamine release*. Neural Mechanism in Disorders of Movement. Int. Conf. Manchester, UK, 12-14 avril 1988.

B. CHAMAK, A. ROUSSELET, A. AUTILLO-TOUATI & A. PROCHIANTZ, *Establishment of a model in vitro system for the study of the initial steps in neurite formation*. Europ. Symp. Structure & Function of the cytoskeleton, Lyon, 13-16 avril 1988.

A. PROCHIANTZ, *In vitro establishment of neuronal polarity*. 3rd ZMBH Forum « Neurobiology of Development and Disease », Heidelberg, 9-11 mai 1988.

C. GAUCHY, M.L. KEMEL, M. DESBAN & J. GLOWINSKI, *Functional aspects of the cat caudate nucleus compartments : muscarinic and nicotinic control of dopamine release in striosomes and matrix*. 9th Intern. Symposium on Parkinson Disease's, Jerusalem, 5-9 juin 1988.

J. GLOWINSKI, *Dopaminergic transmission in the striatum and the substantia nigra*. 9th Intern. Symposium on Parkinson Disease's, Jerusalem, 5-9 juin 1988.

M. ELL ETR, J. CORDIER, J. PREMONT & J. GLOWINSKI, *Cooperation between neurons and glial cells for the 2-chloro- adenosine potentiating effect on the neuronal carbachol-induced phosphoinositide breakdown*. ESN, 7th General Meeting, Göteborg, 12-17 juin 1988.

J. GLOWINSKI, J. MANTZ & A.M. THIERRY, *Modulation by noradrenergic and dopaminergic ascending systems of the excitatory evoked responses to tail-pinch in the rat prefrontal cortex*. Assoc. Physiologistes, Paris, 1-2 juillet 1988.

M. ARIANO, F. ARTAUD, P. BARUCH, A. CHERAMY & J. GLOWINSKI, *In vivo CNS release of cholecystokinin and its regulation by dopaminergic treatment*. Assoc. Physiologistes, Paris, 1-2 juillet 1988.

M. DESBAN, C. GAUCHY, J. GLOWINSKI & M.L. KEMEL, *Selective regulation of dopamine release by muscarinic and nicotinic receptors in striosome and matrix compartments of the cat caudate nucleus*. Assoc. Physiologistes, Paris, 1-2 juillet 1988.

LISTE DES DIPLÔMÉS 1987-1988

Jean-Christophe DELUMEAU (sous la direction de H. Chneiweiss). Etude des activités kinases et phosphatases calcium-dépendantes sur des homogénats de striatum de souris adulte, et des cellules striatales en culture primaire.

— DEA, Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, option Neurobiologie, Université Paris VI, septembre 1987.

Jean MANTZ (sous la direction d'A.M. Thierry). Modulation des réponses évoquées au niveau du cortex préfrontal du rat par les systèmes dopaminergique et noradrénergique ascendants.

— DEA, Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Université Paris VI, septembre 1987.

Christian MILLA (sous la direction d'A.M. Thierry). Les systèmes dopaminergique et noradrénergique ascendants, modulations de l'activité unitaire spontanée et des réponses évoquées au niveau du cortex préfrontal du rat.

— DEA, Neurosciences, Université Paris VI, septembre 1987.

Bruno SCHREMMER (sous la direction d'A. Prochiantz). Etude sur des cellules astrocytaires d'embryon de souris d'un retrovirus recombinant immortalisant et d'un promoteur inductible.

— DEA, Psychopathologie et Neurobiologie des Comportements, Université Paris VI, septembre 1987.

Fabrice TROVERO (sous la direction de J.P. Tassin). Etude de la régulation des récepteurs dopaminergiques (D1), noradrénergiques (3) et sérotoninergiques (5HT2) par les neurones sérotoninergiques dans le cortex préfrontal du rat.

— DEA, Neurosciences, Université Paris VI, septembre 1987.

Denis HERVE : La transmission dopaminergique dans le système nerveux central du rat : modulation de l'activité nerveuse et régulation des récepteurs par des afférences hétérologues.

— Thèse de Doctorat d'Etat es-Sciences, Paris 7, soutenue le 28 juin 1988.