

Neuropharmacologie

M. Jacques GLOWINSKI, professeur

Le cours n'a pas eu lieu.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE (I.N.S.E.R.M. U. 114)

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

1. INTERACTIONS CELLULAIRES AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

1.1. Polarité neuronale (Responsable de l'équipe : A. Prochiantz)

1.1.1. Etablissement *in vitro* de la polarité neuronale

La démonstration de l'existence d'une régulation séparée de la croissance des axones et des dendrites dans les cellules nerveuses a été poursuivie. Les modèles utilisés (milieux conditionnés, protéines matricielles sous différentes formes physiques) ont tous conduit à la même conclusion : les axones peuvent croître dans des conditions de faible adhérence au substrat alors que la croissance dendritique dépend fortement de l'adhésion. Cette différence est expliquée à la fois par la structure du cytosquelette des deux types de neurites et par leurs modes d'élongation (B. Chamak, A. Rousselet).

Cette dépendance de la croissance dendritique vis à vis de l'adhésion et le fait que l'on observe plus de dendrites en culture quand neurones et astrocytes proviennent de la même région nous ont conduit à rechercher des isoformes de molécules d'adhésion, de protéines de matrice et de récepteurs d'adhésion spécifiques de région (F. Lafont, M. Lévy, A. Rousselet).

1.1.2. *Etude de l'expression de gènes de développement dans le système nerveux*

La croissance séparée des axones et des dendrites suppose l'existence de mécanismes régissant le transport des vésicules post-golgiennes dans l'un ou l'autre des compartiments neuritiques. Des gènes régulant un tel transport polarisé existent chez la levure, ils codent pour de petites protéines G (de type ras) et ont des homologues chez les vertébrés. Ce sont les gènes rab. En collaboration avec le laboratoire de A. Tavitian, nous avons étudié l'expression de ces gènes dans le cerveau des muridés au cours du développement. Deux d'entre eux (rab2 et rab3) sont fortement exprimés au cours de la différenciation neuritique. La protéine rab2 a été synthétisée et injectée dans les neurones. Cette injection est suivie d'une croissance très importante de l'arborisation dendritique (J. Ayala).

Par ailleurs, nous avons entrepris d'étudier les gènes qui pourraient contrôler, à travers les modulations de l'adhésion, la transcription des gènes nécessaires à la construction des dendrites ou des axones. Des indications sérieuses indiquent que des gènes homéotiques sont impliqués dans ces processus. Ce travail est en cours (A. Joliot).

1.1.3. *Neuro-immunologie*

L'année dernière nous avons démontré que les microglies amiboïdes stimulées par les lipopolysaccharides bactériens (LPS) synthétisent de la cachectine et de l'interleukine-1 et libèrent du NGF. La question posée était donc de connaître les stimulants physiologiques (autres que le LPS) des microglies. Nous venons de démontrer que, en culture, le dbcAMP stimule la transcription du gène de l'IL1 alpha, mais pas de l'IL1 bêta ou de la cachectine. Ces résultats ont été reproduits après application de noradrénaline (E. Hétiér).

1.2. *Etude des fonctions et de la différenciation des cellules microgliales* (Responsable de l'équipe : M. Mallat)

1.2.1. *Expression des marqueurs macrogliaux par les macrophages cérébraux*

Nous avons exploité la méthode de purification de cellules microgliales amiboïdes (macrophages cérébraux) introduite l'an dernier au laboratoire. Nos travaux ont été motivés par une controverse portant sur le lignage des cellules microgliales. Outre l'origine monocytaire, une contribution du neurectoderme a été proposée pour rendre compte de l'apparition *in situ* de la microglie. En faveur de cette hypothèse, nous avons détecté des galactocérobrosides par immunocytochimie dans les membranes de cellules microgliales d'origine corticale. Ces glycolipides constituent des marqueurs des oligodendrocytes. La

production microgliale de galactocérébrosides a été confirmée en collaboration avec B. Zalc et M. Monge (I.N.S.E.R.M. U. 134) par la mise en évidence de l'enzyme catalysant leur biosynthèse (UDP ceramide galactosyl transferase) dans les cultures microgliales. Cependant, la recherche d'autres marqueurs des oligodendrocytes dans les cultures microgliales s'est avérée négative. L'hypothèse d'une relation de lignage entre oligodendrocytes et cellules microgliales doit donc être confortée par d'autres données (M. Mallat, B. Chamak).

1.2.2. *Influence des astrocytes sur le phénotype de précurseurs microgliaux*

Sans exclure la possibilité d'une origine neuroectodermique pour une fraction de la microglie, il est néanmoins clair que des monocytes sanguins infiltrent le parenchyme cérébral immature et se transforment en cellules microgliales. L'un de nos objectifs est d'analyser *in vitro* les modifications du phénotype monocyttaire engendrées par le contact avec des cellules nerveuses (neurones ou astrocytes). A cet effet, nous avons cette année mis en œuvre une culture de moelle osseuse extraite du fémur de rat et comportant un facteur de croissance agissant spécifiquement sur le lignage macrophagique (le M-CSF). Cette préparation constitue une source abondante de monocytes. Nous avons observé que des lignées d'astrocytes immortalisées stimulent considérablement la réplication de ces monocytes. Cette influence mitogène est médiée par des molécules solubles. Elle privilégie nettement les cellules de type macrophagique si l'on remplace les monocytes par des populations cellulaires comportant des précurseurs de plusieurs lignages hématopoïétiques (foie embryonnaire) dans des expériences de coculture avec les clones astrocytaires immortalisés. Ces données suggèrent une production astrocytaire de facteurs de croissance de type M-CSF. Leur caractérisation biochimique est un travail en cours (B. Chamak, C. Théry, M. Mallat).

1.2.3. *Interactions entre les cellules microgliales et les neurones*

Précédemment, nous avons utilisé la technique de purification *in vitro* de macrophages cérébraux pour mettre en évidence une production microgliale d'un facteur de croissance actif sur des neurones : le NGF. Cette analyse biochimique des interactions microglio-neurales a été récemment complétée par une approche au niveau cellulaire. L'influence des macrophages cérébraux sur la maturation neuronale a été étudiée par des expériences de coculture assurant un contact entre les deux types de cellules. Un effet toxique (inhibition de croissance, régression morphologique) a été observé sur des neurones embryonnaires mis au contact des cellules microgliales dès les premières phases de croissance *in vitro*. En accord avec des données histologiques, ces résultats suggèrent une participation active des cellules microgliales à des événements régressifs de la neurogénèse (C. Théry, B. Chamak, D. Leroy, M. Mallat).

2. CARACTÉRISTIQUES ET RÉGULATIONS DES PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DE CERTAINS RÉCÉPTEURS CENTRAUX

2.1. Régulation des systèmes de transduction associés à certains récepteurs membranaires centraux (Responsable de l'équipe : J. Prémont)

2.1.1. Régulation par les œstrogènes des systèmes de transduction couplés à des activités adénylate-cyclase dans les neurones de striatum en culture primaire de l'embryon de souris

Nous avons antérieurement mis en évidence qu'un prétraitement des neurones de striatum par le 17 β -œstradiol (28h, 10^{-9} M) a pour conséquence de potentialiser les réponses stimulatrices de l'adénylate cyclase aux amines biogènes et de supprimer la réponse inhibitrice induite par la dopamine (récepteur D2). Une analyse biochimique des mécanismes mis en jeu nous a permis de montrer que le 17 β -œstradiol pouvait agir à deux niveaux du système adénylate cyclase. Le traitement œstrogénique a pour effet de doubler la densité des récepteurs β noradrénergiques. Cependant la densité des récepteurs D1 et D2 dopaminergiques n'est pas modifiée. Etant donné que le nombre d'unité catalytiques de l'adénylate cyclase reste stable, seuls les systèmes de couplage associés aux autres récepteurs sont affectés. Par différentes approches, nous avons pu démontrer que si le taux des sous-unités constitutives des G protéines associées au système adénylate cyclasique n'est pas changé par le traitement œstrogénique, leurs propriétés biochimiques paraissent néanmoins modifiées. En effet, le taux d'ADP ribosylation catalysé par la toxine pertussis des sous-unités G $\alpha_{i,o}$ est sensiblement augmenté. Des expériences préliminaires nous permettent de supposer qu'une baisse de leur niveau de phosphorylation pourrait être à l'origine des modifications de leurs propriétés fonctionnelles (M. Maus).

2.1.2. Régulation de l'activité phospholipase C sensible à la noradrénaline dans les astrocytes de striatum

Précédemment, nous avons observé que la noradrénaline, via des récepteurs α 1-noradrénergiques est capable d'activer la phospholipase C des astrocytes de striatum de l'embryon de souris en culture primaire et que la 2-chloroadénosine, bien que dépourvue d'effet propre, potentialise cette réponse en agissant sur des récepteurs A1 de l'adénosine. L'analyse des mécanismes biochimiques mis en jeu dans les effets synergiques de la noradrénaline et du nucléoside suggère que les récepteurs A1 de l'adénosine sont couplés à une activité phospholipase A2 (PLA2). En effet, la potentialisation de la réponse noradrénergique est supprimée en présence d'inhibiteurs des activités PLA2 tels que la mepacrine et l'ETYA, ou lorsque les astrocytes sont préalablement traités pendant 24 heures par la corticostérone (10^{-7} M).

Cette hypothèse est renforcée par deux observations : 1) l'addition d'acide arachidonique potentialise la stimulation de l'activité de la phospholipase C induite par la noradrénaline reproduisant ainsi l'effet de la 2-chloroadénosine ; 2) la 2-chloroadénosine stimule la libération d'acide arachidonique tritiée et/ou de ses métabolites à partir d'astrocytes striataux préincubés (24h) avec l'acide gras radioactif.

Une augmentation soutenue du Ca^{2+} libre intracellulaire, pourrait être à l'origine de la potentialisation par l'acide arachidonique ou ses métabolites de la stimulation de l'activité de la phospholipase C induite par les agonistes $\alpha 1\text{NA}$. La technique de microfluorimétrie (IndoI) développée par C. Delumeau nous a permis d'apporter des arguments en faveur de ce mécanisme. En effet, la noradrénaline augmente le calcium intracellulaire dans les astrocytes du striatum, cette augmentation étant très rapide ($< 10\text{s}$) et suivie d'un retour à la normale sensiblement plus lent. La 2-chloroadénosine induit également une augmentation du calcium intracellulaire, toutefois l'effet est variable en amplitude d'une cellule à l'autre et toujours très transitoire ($< 10\text{s}$). Par contre, une augmentation prolongée (jusqu'à 20 min) peut être observée lors de l'application simultanée des deux agonistes (M. El Etr, C. Delumeau, J. Cordier).

2.2. Les récepteurs des tachykinines (Responsable de l'équipe : J.C. Beaujouan)

2.2.1. Récepteurs de type NK1 couplés à la phospholipase C sur des astrocytes

La présence de sites de liaison de type NK1 (substance P, SP) sur des astrocytes du cortex cérébral de la souris nouveau-né nous a conduit à rechercher l'identité du système de transduction couplé aux récepteurs NK1 de ces cellules. En mesurant l'accumulation des ^3H -inositol phosphates formés après marquage des phosphoinositides membranaires par le ^3H -myoinositol, nous avons pu mettre en évidence que la SP active une phospholipase C avec une efficacité comparable à son affinité pour les sites de liaison ($\text{EC } 50 = 4.5 \times 10^{-10}\text{M}$). L'étude plus approfondie des caractéristiques pharmacologiques des récepteurs mis en jeu a permis d'établir définitivement que : 1) les astrocytes corticaux de la souris (nouveau-né) possèdent des récepteurs fonctionnels de type NK1 couplés à une phospholipase C ; l'ordre de potentialité des tachykinines de mammifères étant $\text{SP} > \text{NKA} > \text{NKB}$; 2) les analogues longs C-terminaux de la SP sont plus efficaces que les plus courts ; 3) les analogues N-terminaux de la SP sont inefficaces ; 4) les analogues spécifiques de type NK1 sont aussi actifs que la SP ; 5) enfin, le spantide, un antagoniste de la SP diminue d'un facteur 10 l'efficacité de la SP (Y. Torrens).

2.2.2. Des récepteurs de type NK1 régulent le transport de myoinositol au niveau de cellules parotidiennes

Les glandes parotides du rat étant riches en sites de liaison de type NK1, nous avons également recherché si les récepteurs étaient couplés à une phospholipase C. Au cours de cette étude effectuée sur des cellules dissociées, nous avons pu mettre en évidence que la SP diminue considérablement l'accumulation initiale du ^3H -myoinositol dans les cellules. Des données pharmacologiques préliminaires semblent indiquer que les récepteurs mis en jeu sont effectivement des récepteurs de type NK1 (M. Dietl, Y. Torrens).

2.2.3. La $^3\text{H}(\text{Pro}^9)\text{SP}$, un ligand sélectif des récepteurs de type NK1

Précédemment, en collaborant étroitement avec les Drs S. Lavielle et G. Chassaing (Labo. Chimie Organique du Professeur Marquet, Paris VI), nous avons montré que la $(\text{Pro}^9)\text{SP}$ était un agoniste ayant une excellente affinité pour les sites NK1 et dépourvu d'affinité pour les sites NK2 et NK3. Ces données nous ont conduit à étudier les propriétés de la liaison de $^3\text{H}(\text{Pro}^9)\text{SP}$ (75 Ci/mmoles, synthétisée par G. Chassaing) sur des membranes de cerveau de rat. La $^3\text{H}(\text{Pro}^9)\text{SP}$ se fixe de façon saturable, réversible et température-dépendante sur un seul type de sites à haute affinité ($K_d = 1.5$ nM, la capacité de liaison maximale étant de 29 fmoles/mg de protéines). Une étude pharmacologique approfondie a révélé que la $^3\text{H}(\text{Pro}^9)\text{SP}$ se lie effectivement à des sites NK1 et n'a pas permis de mettre en évidence des sous-types de sites NK1. Ces données ont été confirmées par une étude comparative (par autoradiographie) de la distribution des sites de liaison de la $^3\text{H}(\text{Pro}^9)\text{SP}$ et de la $^3\text{H}\text{-SP}$. Enfin, la sélectivité de la $(\text{Pro}^9)\text{SP}$ pour les récepteurs NK1 a été démontrée en utilisant divers tests biologiques. La $(\text{Pro}^9)\text{SP}$ stimule l'activité de la phospholipase C sur des cellules gliales de souris en culture primaire (test NK1), mais n'a pas d'effet sur l'activité de l'enzyme des cellules de la vessie de Hamster (test NK2). Par ailleurs, la $(\text{Pro}^9)\text{SP}$ ne stimule pas la contraction des muscles lisses de la trachée pulmonaire de lapin (test NK2) ou ceux de la veine porte de rat (test NK3) (Collaboration avec Rhône Poulenc Santé) (F. Petitet, M. Saffroy, J.C. Beaujouan).

2.2.4. Recherche d'agonistes sélectifs des récepteurs des tachykinines

Enfin, les études structure-affinité, structure-activité se poursuivent en collaboration avec les Drs S. Lavielle et G. Chassaing et leurs collègues. Nous disposons maintenant d'agonistes sélectifs des récepteurs NK1 et NK3. Des agonistes sélectifs des sites NK3 et des antagonistes des récepteurs des tachykinines sont recherchés systématiquement.

3. MÉCANISMES INTERVENANT DANS LA RÉGULATION DE LA LIBÉRATION DE DOPAMINE A PARTIR DES TERMINAISONS ET DES DENDRITES DES NEURONES DOPAMINERGIQUES NIGRO-STRIATAUX

3.1. Equipe A. Chéramy

3.1.1. Caractérisation *in vivo* des récepteurs glutamatergiques intervenant dans le contrôle présynaptique de la libération de dopamine (DA)

Dans des expériences *in vivo* effectuées chez le chat, nous avons montré que le glutamate utilisé à faible concentration (10^{-8}M ou 10^{-7}M) stimule la libération de $^3\text{H-DA}$ (synthétisée à partir de $^3\text{H-tyrosine}$) dans le noyau caudé. Cet effet persiste en présence de tetrodotoxine (TTX, 10^{-6}M) suggérant la présence de récepteurs glutamatergiques sur les fibres DA. Les effets du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), du quisqualate (QUI) et du kainate (KAI) ont été comparés afin d'identifier les récepteurs mis en jeu, ces expériences étant effectuées dans les mêmes conditions expérimentales, c'est-à-dire en présence de TTX. Lorsque ces agonistes sont utilisés à la concentration de 10^{-5}M , seul le KAI stimule la libération de $^3\text{H-DA}$. L'absence d'effet du QUI pouvant résulter d'une rapide désensibilisation des récepteurs (induite sélectivement par cet agoniste), des expériences ont été réalisées en présence de concanavaline A qui s'oppose à cette désensibilisation. De fait, en présence de cette lectine, le QUI stimule la libération de $^3\text{H-DA}$. Le QUI et le KAI pourraient agir sur le même sous-type de récepteur (QUI/KAI), les effets stimulants du KAI (10^{-5}M) ou du glutamate (10^{-4}M) ne s'observent plus après désensibilisation des récepteurs induite par le QUI (10^{-5}M). L'absence d'effet du NMDA pourrait être due à la présence de magnésium et à la faible concentration de l'agoniste utilisée.

D'autre part, nous avons observé que le glutamate utilisé à forte concentration (10^{-5} à 10^{-3}M), réduit la libération de $^3\text{H-DA}$. Cet effet est indirect ; il est antagonisé par la bicuculline (10^{-5}M) et inversement une stimulation importante de la libération du médiateur intervient en présence de TTX. Nous savons déjà que les effets direct et indirect du glutamate sont antagonisés par le riluzole (10^{-5}M), substance qui interrompt la transmission glutamatergique par un mécanisme qui reste à préciser. Actuellement nous tentons de caractériser le ou les sous-types de récepteurs impliqués dans l'effet indirect (inhibition) du glutamate sur la libération de $^3\text{H-DA}$ (J.M. Desce, G. Godeheu, L. Barbeito, A. Chéramy).

3.1.2. N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) et libération de DA

Précédemment, nous avons mis en évidence que le NAAG peut être libéré par un mécanisme calcium-dépendant, lors d'une dépolarisation, à partir de

synaptosomes de cerveau de rat. Afin d'étudier les interactions entre neurones riches en NAAG et les neurones DA nigrostriataux, nous avons tout d'abord recherché l'origine du NAAG retrouvé en forte concentration dans la substance noire chez le rat. Les données obtenues après lésion des corps cellulaires nigraux suggèrent que le NAAG est pour l'essentiel localisé dans des fibres afférentes dont l'origine reste à être précisée (T. Galli, F. Artaud, G. Godeheu, A. Chéramy).

Selon des données de la littérature, certaines fibres corticostriatales pourraient contenir du NAAG. Nous avons donc étudié *in vivo* chez le chat l'effet du dipeptide sur la libération de ^3H -DA (synthétisée à partir de ^3H -tyrosine) dans le noyau caudé. A faible concentration (10^{-8}M), le NAAG induit une stimulation importante de la libération de ^3H -DA par un mécanisme indirect, cet effet étant complètement aboli en présence de TTX (10^{-6}M). L'effet du NAAG se distingue donc de celui du glutamate. De fait, parmi les divers agonistes glutamatergiques étudiés, seul l'iboténate (10^{-5}M) induit des effets similaires à ceux du NAAG. Dans certains modèles expérimentaux, les effets du NAAG sont antagonisés spécifiquement par le 2-amino-4-phosphonobutyrate (APB). Dans nos conditions, l'APB (10^{-5}M) semble antagoniser l'effet du NAAG sur la libération de ^3H -DA et potentialiser celui du glutamate ce qui confirme l'intervention de récepteurs distincts (L. Barbeito, G. Godeheu, A. Chéramy).

3.1.3. *Caractérisation de la NAAG-hydrolase. Recherche d'inhibiteurs de l'enzyme*

Le NAAG peut être rapidement clivé par la NAAG hydrolase, enzyme qui libère le glutamate et dont la distribution régionale dans le SNC est voisine de celle du NAAG. La découverte et l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de l'enzyme favoriseraient les interprétations des données obtenues dans des études pharmacologiques ou de liaison effectuées avec le NAAG, en éliminant les effets pouvant résulter de la libération du glutamate à partir du dipeptide.

En collaborant avec V. Serval et S. Lavielle (Labo. Prof. A. Marquet, Paris VI), nous avons tout d'abord mesuré les paramètres cinétiques de l'activité de l'enzyme présente dans des membranes en suspension obtenues à partir de synaptosomes de cerveau de rat (k_m : $0.40 \mu\text{M}$, V_{max} : $155 \mu\text{M}/\text{min}/\text{mg}$ de protéines) en utilisant le ^3H -NAAG comme substrat. L'activité de la NAAG hydrolase est inhibée par le QUI ($K_i = 1.90 \mu\text{M}$) de façon non compétitive mais également par le β -NAAG ($K_i = 0.70 \mu\text{M}$) de façon compétitive. La spécificité de l'enzyme dont les propriétés sont celles d'une glutamate-exopeptidase, a ensuite été étudiée sur des préparations membranaires synaptosomales immobilisées en mesurant la formation de glutamate par HPLC à partir de divers dipeptides. Par ailleurs, aucune activité N-desacetylase n'a pu être démontrée dans nos conditions expérimentales (V. Serval, S. Lavielle, L. Barbeito, A. Chéramy).

3.2. Equipe M.L. Kemel et C. Gauchy

3.2.1. Régulations présynaptiques de la libération de dopamine dans les striosomes et la matrice du noyau caudé du chat : Rôle de l'acétylcholine (ACh)

En 1988, des études effectuées en présence de TTX (10^{-6}M) nous ont permis de montrer que l'ACh ($5 \times 10^{-5}\text{M}$) stimule la libération de $^3\text{H-DA}$ (formée à partir de $^3\text{H-tyrosine}$) dans un striosome et une zone adjacente de la matrice en agissant sur des récepteurs muscariniques localisés sur les fibres DA. Les données *in vitro* obtenues en absence de TTX ont révélé que les régulations présynaptiques induites par l'ACh sont plus complexes dans la matrice que dans le striosome. En effet, dans la matrice, l'ACh exerce également deux effets opposés indirects (TTX-sensibles) sur la libération de $^3\text{H-DA}$; 1) un effet facilitateur médié par des récepteurs nicotiques localisés sur des neurones dont l'identité n'a pas encore été déterminée ; 2) un effet inhibiteur faisant intervenir des récepteurs muscariniques localisés sur des neurones inhibiteurs.

Cette année nous avons montré que des neurones riches en dynorphine sont impliqués dans la réponse inhibitrice indirecte évoquée par l'ACh. L'effet facilitateur de courte durée de l'ACh est modifié en présence de naloxone (10^{-6}M), puisqu'une réponse de longue durée apparaît. La dynorphine (10^{-6}M) et un agoniste sélectif des récepteurs opiacés de type kappa, le U.50488 (10^{-6}M) inversent l'effet de la naloxone et restaurent la réponse de courte durée de l'ACh. Les neurones riches en dynorphine semblent agir directement sur les fibres DA puisque la dynorphine inhibe la libération de $^3\text{H-DA}$ évoquée par l'ACh ($5 \times 10^{-5}\text{M}$) en présence de TTX (10^{-6}M).

Des données préliminaires indiquent par ailleurs que la réponse inhibitrice induite par l'ACh (médiée par des récepteurs muscariniques localisés sur des neurones striataux) implique des circuits locaux distincts selon les zones de la matrice considérées. En effet, dans une zone de la matrice voisine de la précédente, nous avons observé que la naloxone n'a aucun effet sur la composante inhibitrice de l'ACh alors que celle-ci est supprimée par la bicuculline ce qui suggère l'intervention de neurones GABAergiques (M.L. Kemel, M. Desban, C. Gauchy).

3.2.2. 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 de superfusion locale développée pour l'étude des régulations présynaptiques de la libération de DA dans les striosomes et la matrice chez le chat, nous avons montré sur des coupes de striatum de rat, l'existence d'un contrôle présynaptique glutamatergique de la libération de DA médié par des récepteurs de type NMDA. Ces récepteurs NMDA ont des caractéristiques pharmacologiques analogues à celles décrites par les électro-

physiologistes. L'effet stimulateur du NMDA ($5 \times 10^{-5}M$) sur la libération de 3H -DA ne s'observe qu'en absence de magnésium ; il est inhibé par le MK 801 ($10^{-6}M$) et potentialisé par la glycine ($10^{-6}M$), celle-ci agissant sur un site insensible à la strychnine. De plus l'effet de la glycine peut être antagonisé par le kynurenate ($10^{-5}M$). Cette année nous avons confirmé que les récepteurs NMDA intervenant dans le contrôle présynaptique de la libération de DA ont une double localisation, certains étant situés sur les fibres DA et d'autres sur des neurones striataux. En effet, bien que de plus faible amplitude, les réponses décrites précédemment ont été observées en présence de TTX ($10^{-6}M$). D'autre part, des données préliminaires indiquent que l'effet du NMDA (en absence de TTX) peut être potentialisé en présence d'antagonistes de la transmission cholinergique. Nous tentons actuellement de vérifier que le NMDA agit par un circuit local constitué par les interneurons cholinergiques excitateurs et les neurones GABAergiques inhibiteurs (M.O. Krebs, C. Gauchy, M.L. Kemel, M. Desban).

3.2.3. *Cartographie tridimensionnelle du réseau striosomal dans le striatum chez le rat*

Les récepteurs μ opiacés se trouvant localisés préférentiellement dans les striosomes, ceux-ci peuvent être aisément visualisés par autoradiographie en utilisant la 3H -naloxone. C'est ainsi que nous avons entrepris d'établir la cartographie des striosomes dans le striatum chez le rat comme nous l'avions fait chez le chat à partir de données obtenues sur des coupes frontales et sagittales (F. Trovero, M. Desban, M.L. Kemel, C. Gauchy).

4. *SYSTÈMES DOPAMINERGIQUES MESOCORTICAUX ET MESOLIMBIQUES*

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

4.1.1. *Etude de la régulation des récepteurs DA de type D1 et des sites de liaison de la neurotensine (NT) dans le cortex préfrontal chez le rat*

Précédemment, nous avons montré que les neurones DA mésocorticaux contiennent de la NT et que les sites de liaison des récepteurs D1 et de la NT (visualisés respectivement avec le 3H -SCH 23390 et la ^{125}I -NT) ont une localisation identique dans le cortex préfrontal. La lésion électrolytique des neurones mixtes DA/NT de l'aire tegmentale ventrale induit une hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 corticaux révélée tout d'abord en mesurant l'activité de l'adénylate cyclase sensible à la DA puis plus récemment par

autoradiographie en utilisant la $^3\text{H-SCH 23390}$ (antagoniste D1). Par contre, la lésion chimique (6-OHDA) des neurones mixtes DA/NT ne provoque pas l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 corticaux. La lésion électrolytique épargnant les neurones noradrénergiques ascendants et la lésion chimique les détruisant (la 6-OHDA diffusant de son site d'injection), ces données indiquent que les fibres noradrénergiques ascendantes exercent une action permissive sur l'apparition de l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 corticaux.

Après avoir confirmé que la lésion chimique (6-OHDA) des neurones mixtes DA/NT induit par contre une hypersensibilité de dénervation des sites NT dans le cortex préfrontal, nous avons constaté récemment que la lésion électrolytique de ces neurones est sans effet sur les sites de liaison de la NT. Ainsi les fibres noradrénergiques ascendantes semblent exercer des régulations opposées sur les récepteurs D1 et les récepteurs de la NT corticaux puisque leur présence est nécessaire au développement de l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 et que leur absence favorise celui des récepteurs de la NT (F. Trovero, D. Hervé, G. Blanc, J.-P. Tassin).

4.1.2. Intervention des récepteurs adrénérgiques de type $\alpha 1A$ dans la régulation de la sensibilité des récepteurs D1 du cortex préfrontal

Des études effectuées avec le prazosin, un antagoniste des récepteurs $\alpha 1$ adrénérgiques nous avaient permis de montrer que la stimulation des récepteurs $\alpha 1$ favorise l'apparition de l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 corticaux. Par ailleurs, une excellente corrélation existe entre l'apparition de l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 corticaux et celle de l'hyperactivité locomotrice (celle-ci nécessitant également la présence des fibres noradrénergiques) après destruction électrolytique des neurones mésocorticaux DA. Nous venons de montrer que cette hyperactivité locomotrice est supprimée chez des rats lésés traités avec le prazosin (0.5 mg/kg ip) qui n'a pas d'effet chez des animaux témoins (non lésés). Par contre, le WB 4101 (0.5 mg/kg ip) un autre antagoniste $\alpha 1$ noradrénérrique, ne supprime pas cette hyperactivité locomotrice. De plus, nous avons observé que les sites de liaison du $^3\text{H-prazosin}$ et du $^3\text{H-WB401}$ n'ont pas une localisation identique dans le cortex préfrontal. Ces différences peuvent s'expliquer par l'existence de récepteurs $\alpha 1A$ et $\alpha 1B$ qui, selon des données de la littérature, favorisent respectivement l'influx de calcium et l'activation de la phospholipase C. Le prazosin agissant vraisemblablement sur les récepteurs $\alpha 1A$ et le WB401 sur les récepteurs $\alpha 1B$, nos données suggèrent que des récepteurs $\alpha 1A$ noradrénérgiques sont impliqués dans la régulation de la sensibilité des récepteurs D1 corticaux (F. Trovero, G. Blanc, D. Hervé, J.-P. Tassin).

4.1.4. *Etude autoradiographique des sites de liaison de type D3*

Les sites de liaison de type D3 sont caractérisés par leur forte affinité pour les agonistes DA (K_d : 1nM pour la DA) et les antagonistes DA. Selon Creese et ses collaborateurs (1983), ces sites de liaison disparaissent dans le striatum après lésion des fibres DA nigro-striatales. Nous avons confirmé ce phénomène dans une étude autoradiographique effectuée avec la $^3\text{H-DA}$. L'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 (facilement mise en évidence en mesurant l'activité de l'adénylate cyclase sensible à la DA) ne peut être décelée dans des études autoradiographiques effectuées avec le $^3\text{H-SCH 23390}$. Ceci peut s'expliquer par une liaison de ce ligand sur les sites D1 et D3 et le masquage de l'augmentation des sites D1 par la disparition des sites D3 résultant de la lésion des neurones DA nigro-striataux. En tenant compte de ces observations, nous tentons actuellement d'apprécier l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 dans des études autoradiographiques effectuées avec du $^3\text{H-SCH 23390}$ (1 nM) et de la DA non marquée (60 nM) utilisés en concentrations appropriées pour marquer spécifiquement les sites D1 (D. Hervé, J.-P. Tassin).

4.1.5. *Absence de récepteurs μ opiacés sur les fibres DA nigro-striatales*

Confirmant des données obtenues par d'autres auteurs, dans une étude autoradiographique effectuée avec la $^3\text{H-naloxone}$ nous avons observé que la lésion des fibres nigro-striatales DA s'accompagne d'une réduction (30 %) des sites de liaison de la $^3\text{H-naloxone}$ (sites μ opiacés). Un effet semblable a pu être mis en évidence chez des rats traités pendant cinq semaines avec le palmitate de pipotiazine, un neuroleptique retard qui bloque la transmission DA. Les modifications du nombre de sites de liaison des récepteurs μ opiacés résultent donc de l'interruption prolongée de la transmission DA. Les sites marqués par la $^3\text{H-naloxone}$ se trouvent donc localisés sur des neurones striataux et non pas en partie sur les fibres DA ainsi que cela avait été suggéré par certains auteurs (F. Trovero, D. Hervé, J.-P. Tassin).

4.1.6. *Relation entre l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 du striatum et le comportement de rotation chez le rat*

Dans des études précédentes, nous avons mis en évidence que la lésion unilatérale (électrolytique) des neurones DA nigro-striataux provoque une hypersensibilité de longue durée des récepteurs D1 dans le striatum antéro-médian et que celle-ci n'est plus visible après destruction de l'innervation DA du cortex préfrontal contralatéral. Ces données suggèrent que les fibres cortico-striatales glutamatergiques, issues du cortex préfrontal et régulées par les neurones mésocorticaux DA, interviennent dans la régulation de la sensibilité des récepteurs D1 striataux.

En collaborant avec le D^r Piazza (Palerme), nous avons observé que la disparition de l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 striataux provoquée par la lésion de l'innervation DA contralatérale s'accompagne d'une diminution du comportement de rotation de l'animal induit par l'apomorphine ou le SKF 38393. Le rôle fonctionnel de l'hétérorégulation de la sensibilité des récepteurs D1 est ainsi démontré (D. Hervé, P. Piazza, J.-P. Tassin).

4.1.7. *Rôle des neurones DA mésocorticaux dans le contrôle de l'activité locomotrice chez le rat*

Des injections bilatérales d'amphétamine dans le noyau accumbens augmentent l'activité locomotrice et cet effet peut être antagonisé par des microinjections concomitantes d'amphétamine dans le cortex préfrontal. Obtenues en 1988 par P. Vezina, ces données suggèrent que les neurones DA mésocorticaux exercent un rôle inhibiteur sur l'activité locomotrice. Toutefois, une implication des neurones noradrénergiques innervant le cortex préfrontal ne pouvait être exclue. Plus récemment, nous avons montré que la stimulation des récepteurs D1 corticaux est impliquée dans l'effet inhibiteur des neurones DA mésocorticaux sur l'activité locomotrice. En effet, l'hyperactivité locomotrice induite par une microinjection d'amphétamine dans le noyau accumbens est considérablement amplifiée (80 à 120 %) lorsque la transmission DA corticale médiée par les récepteurs D1 est bloquée par l'application locale d'antagonistes D1 tels que le SCH 23390 ou l' α flupenthixol. Par contre, le sulpiride (un antagoniste D2) est sans effet (P. Vezina, G. Blanc, J.-P. Tassin).

4.1.8. *Etude préliminaire des ARN messagers codant pour la cholecystokinine (CCK)*

Après extraction de l'ARN total du cortex cérébral et du mésencéphale, les ARN poly A de ces deux structures ont été séparés sur colonne d'oligo-dT. Une hybridation par Northern blot effectuée avec une sonde synthétique (oligonucléotide marqué au P32 avec la polynucléotide kinase) a révélé l'existence d'une seule bande dans les deux structures correspondant à une taille d'environ 800 nucléotides et la présence de quantités plus importantes d'ARN messenger codant pour la CCK dans le cortex cérébral que dans le mésencéphale. Ces dernières données sont en accord avec les quantités endogènes du peptide estimées dans ces deux structures par dosage radio-immunologique. Par ailleurs, elles suggèrent que les différentes formes moléculaires de la CCK précédemment mises en évidence dans les deux structures résultent de processus post-traductionnels distincts. Nous tentons actuellement de visualiser le RNA messenger de la CCK par hybridation *in situ* (J.M. Studler).

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

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

L'innervation sérotoninergique du cortex cérébral a pour origine les noyaux du raphé dorsal et médian. Chez le rat anesthésié avec de la kétamine, la stimulation électrique de ces noyaux provoque une inhibition de l'activité spontanée des cellules du cortex préfrontal médian. Cet effet est vraisemblablement lié à l'activation des systèmes sérotoninergiques et semble faire intervenir les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₂. En effet, les réponses inhibitrices sont largement diminuées chez des animaux dont les systèmes sérotoninergiques ont été détruits spécifiquement par une microinjection locale de 5-7-dihydroxytryptamine et elles sont bloquées lors de l'administration systémique d'antagonistes des récepteurs 5-HT₂ (kétansérine, ritansérine).

D'autre part, l'activation des systèmes sérotoninergiques inhibe les réponses excitatrices induites, au niveau du cortex préfrontal, par la stimulation du noyau médiodorsal du thalamus ou par une stimulation périphérique douloureuse (pincement de la queue). Ces effets sont semblables à ceux obtenus lors de l'activation des systèmes dopaminergiques ascendants. Cependant, ils sont moins puissants. En effet le nombre de cellules corticales inhibées est plus faible, la durée des inhibitions plus courte et le blocage des réponses évoquées moins important (R. Godbout, J. Mantz, A.M. Thierry).

4.2.2. *Etude neuroanatomique de la voie hippocampe-cortex préfrontal*

Précédemment, nous avons mis en évidence chez le rat l'existence d'une projection directe de l'hippocampe temporale sur le cortex préfrontal. Ces deux structures étant impliquées dans certains processus de mémorisation, une partie importante de notre recherche est actuellement consacrée à l'étude de cette voie. Deux approches ont été utilisées afin de déterminer la topographie précise de la projection d'origine hippocampique : — un marquage rétrograde après injection d'un traceur fluorescent dans les différentes aires du cortex préfrontal afin d'établir la topographie des cellules marquées au niveau de l'hippocampe, — un marquage antérograde à l'aide d'une lectine (*Phaseolus Vulgaris* Leucoagglutinine) pour analyser la distribution de l'innervation dans les différentes aires et couches du cortex préfrontal. Les données obtenues indiquent que l'innervation du cortex préfrontal issue de la région CA1/Prosubiculum de l'hippocampe temporale est restreinte à l'aire prélimbique ipsilatérale. Les fibres se distribuent principalement dans les couches profondes (V et VI), cependant quelques unes d'entre elles peuvent atteindre les couches superficielles (T. Jay, A.M. Thierry).

PUBLICATIONS

P. BARUCH, F. ARTAUD, G. GODEHEU, L. BARBEITO, J. GLOWINSKI & A. CHERAMY, *Substance P and neurokinin A regulate by different mechanisms dopamine release from dendrites and nerve terminals of the nigrostriatal dopaminergic neurons (Neuroscience, 25 (3) : 889-898, 1988).*

M.L. KEMEL, M. DESBAN, C. GAUCHY, J. GLOWINSKI & M.J. BESSON, *Topographical organization of efferent projections from the cat substantia nigra pars reticulata (Brain Res., 455 (2) : 307-323, 1988).*

M. MURRAY, M. SAFFROY, Y. TORRENS, J.C. BEAUJOUAN & J. GLOWINSKI, *Tachykinin binding sites in the interpeduncular nucleus of the rat : normal distribution, postnatal development and the effects of lesions (Brain Res., 459 (1) : 76-92, 1988).*

J.C. BEAUJOUAN, M. SAFFROY, F. PETITET, Y. TORRENS & J. GLOWINSKI, *Neuropeptide K, scyliorhinin I and II : new tools in the tachykinin receptor field (Eur. J. Pharmacol., 151 : 353-354, 1988).*

H. CHNEIWEISS, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Mu and delta opiate receptors coupled negatively to adenylate cyclase on embryonic neurons from the mouse striatum in primary cultures (J. Neuroscience, 8 (9) : 3376-3382, 1988).*

J. MANTZ, C. MILLA, J. GLOWINSKI & A.M. THIERRY, *Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex (Neuroscience, 27 (2) : 517-526, 1988).*

E. HETIER, J. AYALA, P. DENEFE, A. BOUSSEAU, P. ROUGET, M. MALLAT & A. PROCHIANTZ, A., *Brain macrophages synthesize Interleukin-1 and Interleukin-1 mRNAs in vitro (J. Neurosci. Res., 21 (2,3,4) : 391-397, 1988).*

A. ROUSSELET, L. FETLER, B. CHAMAK & A. PROCHIANTZ, *Rat mesencephalic neurons in culture exhibit different morphological traits in the presence of media conditioned on mesencephalic or striatal astroglia (Developmental Biology, 129 : 495-504, 1988).*

J. MANTZ, A.M. THIERRY & J. GLOWINSKI, *Effect of noxious tail pinch on the discharge rate of mesocortical and mesolimbic dopamine neurons selective ; activation of the mesocortical system (Brain Res., 474 : 377-381, 1989).*

M. MAUS, P. BERTRAND, S. DROUVA, R. RASOLONJANAHARY, C. KORDON, J. GLOWINSKI, J. PREMONT & A. ENJALBERT, *Differential modulation of DA and D2 dopamine-sensitive adenylate cyclases by 17 β -Estradiol in cultured striatal neurons and anterior pituitary cells (J. Neurochem., 52 (2) : 410-418, 1989).*

L. BARBEITO, J.-A. GIRAULT, G. GODEHEU, A. PITTALUGA, J. GLOWINSKI & A. CHERAMY, *Activation of the bilateral corticostriatal glutamatergic projec-*

tion by infusion of GABA into thalamic motor nuclei in the cat : an in vivo release study (*Neuroscience*, 28 (2) : 365-374, 1989).

R.-O. LOCKERBIE, A. AUTILLO-TOUATI, D. ARAUD, R. SEITE, H. CHNEIWEISS, J. GLOWINSKI & A. PROCHIANTZ, *Cyclic AMP reduces adhesion of isolated neuronal growth cones from developing rat forebrain to an astrocytic cell line from embryonic mouse striatum* (*Neuroscience*, 28 (2) : 443-454, 1989).

S. BIRMAN, J. CORDIER, J. GLOWINSKI & H. CHNEIWEISS, *Cyclic-AMP dependent protein kinase in mouse striatal neurones and astrocytes in primary culture : development, subcellular distribution and stimulation of endogenous phosphorylation* (*Neurochem. Int.*, 14 (1) : 25-34, 1989).

R.-O. LOCKERBIE, B. EDDE & A. PROCHIANTZ, *Cyclic AMP-dependent protein phosphorylation in isolated neuronal growth cones from developing rat forebrain* (*J. Neurochem.*, 52 (3) : 786-906, 1989).

M. EL ETR, J. CORDIER, Y. TORRENS, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Pharmacological and functional heterogeneity of astrocytes : regional differences in phospholipase C stimulation by neuromediators* (*J. Neurochem.*, 52 (3) : 981-984, 1989).

B. CHAMAK & A. PROCHIANTZ, *Axones, dendrites et adhésion* (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 308 (III) : 353-358, 1989).

M. MALLAT & B. CHAMAK, *Lineage relationship between oligodendrocytes and brain macrophages ?* (*Neurosci. Lett.*, 99 : 12-17, 1989).

M. MAUS, J. CORDIER, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *17-Beta œstradiol pretreatment of mouse striatal neurons in culture enhances the responses of adenylate cyclases sensitive to biogenic amines* (*Eur. J. Neurosci.*, 1 (2) : 154-161, 1989).

F. ARTAUD, P. BARUCH, J.-M. STUTZMANN, M. SAFFROY, G. GODEHEU, L. BARBEITO, D. HERVE, J.-M. STUDLER, J. GLOWINSKI & A. CHERAMY, *Cholecystokinin : co-release with dopamine from nigro-striatal neurons in the cat* (*Eur. J. Neurosci.* 1 (2) : 162-171, 1989).

J. AYALA, A. OLOFSON, A. TAVITIAN & A. PROCHIANTZ, *Developmental and regional regulation of rab3 : A new brain specific « ras like » gene* (*J. Neurosci. Res.*, 22 : 241-246, 1989).

M. MALLAT, R. HOULGATTE, P. BRACHET & A. PROCHIANTZ, *Lipopolysaccharide-stimulated rat brain macrophages release NGF in vitro* (*Developmental Biology*, 133 : 309-311, 1989).

Y. TORRENS, M.-C. DAGUET DE MONTETY, M. EL ETR, J.-C. BEAUJOUAN & J. GLOWINSKI, *Tachykinin receptors of the NK1 type (substance P) coupled positively to phospholipase C on cortical astrocytes from the newborn mouse in primary culture* (*J. Neurochem.*, 52 (5) : 1913-1918, 1989).

M. DESBAN, C. GAUCHY, M.-L. KEMEL, M.-J. BESSON & J. GLOWINSKI, *Three-dimensional organization of the striosomal compartment and patchy distribution of striato-nigral projections in the matrix of the cat caudate nucleus* (*Neuroscience*, 29 (3) : 551-446, 1989).

J. AYALA, B. OLOFSSON, N. TOUCHOT, A. ZAHRAOUI, A. TAVITIAN & A. PROCHIANTZ, *Developmental and regional expression of three new members of the ras-Gene family in the mouse brain* (*J. Neurosci. Res.*, 22 (4) : 384-389, 1989).

M. EL ETR, J. CORDIER, J. GLOWINSKI & J. PREMONT : *A neuroglial cooperativity is required for the potentiation by 2-chloroadenosine of the muscarinic-sensitive phospholipase C in the striatum* (*The J. Neurosci.*, 9 (5) : 1473-1480, 1989).

Différents chercheurs ont présenté leurs travaux dans les congrès suivants :

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.

J.-C. BEAUJOUAN, M.-C. DAGUET-DE-MONTETY, Y. TORRENS, M. DIETL & J. GLOWINSKI, *Selective presence of a high density of NK-1 receptors on astrocytes from the rat brain stem in primary culture*. Int. Symposium Tachykinins, Graz, Autriche, 20-23 juillet 1988.

J.-C. BEAUJOUAN, M. SAFFROY, F. PETITET, Y. TORRENS & J. GLOWINSKI, *Selectivity of neuropeptide K and of scyliorhinin I and II for NK-1, NK-2 or NK-3 receptors*. Int. Symposium Tachykinins, Graz, Autriche, 20-23 juillet 1988.

F. PETITET, M. SAFFROY, Y. TORRENS, J. GLOWINSKI, J.-C. BEAUJOUAN, S. LAVIELLE, G. CHASSAING, A. MARQUET, (3H -Pro 9)SP, *a new selective ligand for NK-1 binding sites*. Int. Symposium Tachykinins, Graz, Autriche, 20-23 juillet 1988.

A. ROUSSELET, L. FETLER, B. CHAMAK & A. PROCHIANTZ, *Rat mesencephalic neurons in culture exhibit different morphological traits in the presence of media conditioned on mesencephalic or striatal astroglia*. 4 e Intern. Cong. Cell Biology, Montreal, 14-19 août 1988.

A. CHERAMY, G. GODEHEU, A. PITTALUGA, J. GLOWINSKI & L. BARBEITO, *Direct and indirect in vivo presynaptic regulations of dopamine release by glutamatergic agonists in the cat caudate nucleus*. 11th Annual Meeting ENA, Zürich, 4-8 septembre 1988.

A.-M. THIERRY, J. MANTZ & J. GLOWINSKI, *Differential influence of dopaminergic and noradrenergic ascending systems on evoked responses in the rat medial prefrontal cortex*. 11th Annual Meeting ENA, Zürich, 4-8 septembre 1988.

A.-M. THIERRY, J. MANTZ & J. GLOWINSKI, *Noxious tail pinch affects the discharge rate of mesocortical but not of mesolimbic dopaminergic neurones*. 11th Annual Meeting ENA, Zürich, 4-8 septembre 1988.

M. DESBAN, M.-L. KEMEL, C. GAUCHY & J. GLOWINSKI, *Spatial organization of the striosome and matrix compartments in the cat caudate nucleus : relationship with efferent neurons projecting to the substantia nigra*. 11th Annual Meeting ENA, Zürich, 4-8 septembre 1988.

D. HERVE, F. TROVERO, G. BLANC, J.-M. STUDLER, A.-M. THIERRY, J. GLOWINSKI & J.-P. TASSIN, *Heterologous regulation of dopaminergic D1 receptors in the rat striatum : involvement of cortico-subcortical relationships*. 11th Annual Meeting ENA, Zürich, 4-8 septembre 1988.

M. EL ETR, J. CORDIER, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Neuronal carbachol-sensitive phospholipase-C (PLC) requires the presence of glial cells to be potentiated by 2-chloroadenosine in the striatum*. 11th Annual Meeting ENA, Zürich, 4-8 septembre 1988.

M. MAUS, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Differential modulation of D1- and D2-dopamine sensitive adenylate cyclase by 17- β α estradiol in cultured striatal neurones : mechanism of regulation*. 11th Annual Meeting ENA, Zürich, 4-8 septembre 1988.

F. TROVERO, D. HERVE, G. BLANC, J. GLOWINSKI & J.-P. TASSIN, *Quantitative autoradiography as a tool to study distribution and regulation of central neurotransmitter receptors ; further evidence for dopaminergic receptor heteroregulation*. XVIth CINP Congress, München, 15-19 août 1988.

J. GLOWINSKI, *Tachykinin receptors in the CNS : Characterization and some functional properties*. III Congreso interamericano de farmacología clinica y terapeutica, Caracas 88, 2-7 octobre 1988.

M. MAUS, J. GLOWINSKI & J. PREMONT, *Regulation by sexual steroids of striatal neurons adenylate cyclase sensitivity to biogenic amines : molecular analysis at receptors, G proteins and catalytic units levels*. Molecular Biology of Hormone Action in Endocrinology and Pharmacology, Milan Italie, 3-5 octobre 1988.

E. HETIER, J. AYALA, M. MALLAT, P. DENEFLÉ, P. BOUSSEAU & A. PROCHANTZ, *Microglial cells and not astrocytes synthesize interleukin-1 in vitro*. The IVth Int. Lympholine Workshop, Evian, France, 23-27 octobre 1988.

M. MALLAT, E. HETIER, R. HOULGATTE, P. DENEFLÉ, J. AYALA, A. BOUSSEAU, P. BRACHET & A. PROCHANTZ, *Trophic activities of brain macrophages*. Sty for Neuroscience, Toronto, Canada, 13-18 novembre 1988.

A.-M. THIERRY, J. MANTZ & J. GLOWINSKI, *Mesocortical and mesolimbic dopaminergic neurons : electrophysiological studies in the rat*. 9th EWCBR, Les Arcs, 4-11 mars 1989.

J. GLOWINSKI, H. CHNEIWEISS, M. EL ETR, C. DELUMEAU, Y. TORRENS, M.-C. DE MONTETY, J.-C. BEAUJOUAN, J. PREMONT, *Neuronal and astrocytes in primary culture : a world of pharmacological heterogeneity*. Where is European Pharmacology going ? Milan, 13-14 mars 1989.

M. MAUS, A. ENJALBERT, V. HOMBURGER, J. GLOWINSKI, J. PREMONT, *Régulation par le 17 β œstradiol de la sensibilité de l'adénylate cyclase des neurones striataux aux amines biogènes*. 3^e Colloque National des Neurosciences, Montpellier, 9-12 mai 1989.

D. HERVE, J. GLOWINSKI, J.-P. TASSIN, *Approche du rôle fonctionnel des systèmes aminergiques dans le cortex préfrontal et les structures associées chez le rat*. 3^e Colloque National des Neurosciences, Montpellier, 9-12 mai 1989.

J. GLOWINSKI, *Influence of cortico-striatal glutamatergic neurons on dopaminergic transmission in the striatum*. Basal Ganglia 89, IIIrd IBAGS meeting, Cagliari, 10-13 juin 1989.

M.-L. KEMEL, M. DESBAN, J. GLOWINSKI & C. GAUCHY, *Distinct cholinergic control of dopamine release in striosomal and matrix areas of the cat caudate nucleus*. Basal Ganglia 89, IIIrd IBAGS meeting, Cagliari, 10-13 juin 1989.

C. GAUCHY, M. DESBAN, J. GLOWINSKI & M.-L. KEMEL, *Three-dimensional organization of the striosomal compartment and evidence for a patchy distribution in the matrix of striatonigral efferent neurones in the cat caudate nucleus*. Basal Ganglia 89, IIIrd IBAGS meeting, Cagliari, 10-13 juin 1989.

A. CHERAMY, L. BARBEITO, G. GODEHEU, J.-M. DESCE, A. PITTALUGA, T. GALLI, F. ARTAUD & J. GLOWINSKI, *Direct presynaptic control by glutamate of dopamine release in the cat caudate nucleus : involvement of a single quisqualate/ kainate receptor subtype*. Basal Ganglia 89, IIIrd IBAGS meeting, Cagliari, 10-13 juin 1989.

LISTE DES DIPLÔMES OBTENUS EN 1988-1989

- Thierry BONVALOT, (sous la direction de A. Prochiantz). Interactions cellulaires à la phase précoce des greffes de neurones dopaminergiques embryonnaires dans le striatum de rat : étude du rôle des cellules microgliales amiboïdes.
— DEA de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Option Neurosciences, Univ. P. et M. Curie, Paris VI, septembre 1988.
- Catherine GUETH (sous la direction de A. Prochiantz). Contrôle *in vitro* de la morphogénèse neuronale : 1) Etude d'une protéine de surface astrocytaire ; 2) Régulation de l'expression de gènes développementaux par la laminine.
— DEA de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Option Neurosciences, Univ. P. et M. Curie, Paris VI, septembre 1988.
- Marie-Odile KREBS (sous la direction de C. Gauchy et M.-L. Kemel). Contrôle présynaptique de la libération de dopamine au niveau du striatum : rôle des récepteurs glutamatergiques de type NMDA.
— DEA de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Option Neurobiologie, Univ. P. et M. Curie, Paris VI, septembre 1988.
- François PETITET (sous la direction de J.-C. Beaujouan). Etudes des sites de liaison des tachykinines : Recherche de ligands sélectifs pour chaque classe de sites NK1, NK2, NK3 et caractérisation du site NK1 par un ligand sélectif, la (Pro9)SP.
— DEA de Pharmacochimie moléculaire, pharmacologie expérimentale et Métabolisme, Univ. R. Descartes, Paris V, septembre 1988.
- Valérie SERVAL (sous la direction de A. Chéramy et S. Lavielle). N-acétyl-aspartyl-glutamate (NAAG). Caractérisation de la NAAG-hydrolase. Etude d'inhibiteurs potentiels.
— DEA de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Option Neurosciences, Univ. P. et M. Curie, Paris VI, septembre 1988.
- Martine EL ETR. Coopération neuro-gliale pour l'expression de l'effet potentialisateur de l'adénosine sur la réponse médiée par un récepteur muscarinique couplé à la phospholipase C.
— Thèse Doctorat de l'Université Paris 6, Spécialité : Sciences de la vie et de la santé, soutenue le 20 décembre 1988.
- Brigitte CHAMAK. Etude *in vitro* de la différenciation neuritique chez les muridés.
— Thèse Doctorat de l'Université Paris 6, Spécialité : Sciences Naturelles, soutenue le 20 janvier 1989.