

5. DE FINES ENTAILLES régulièrement espacées décorent ce fragment de poinçon en os châtelperronien de la grotte du Renne, à Arcy-sur-Cure, dans l'Yonne. Cette décoration d'outils par les Néandertaliens prouve la présence de symboles dans leur vie quotidienne.



F. d'Errico / D. Baffier

deux types humains semblent occuper des régions voisines sans s'influencer mutuellement. Ainsi, le réexamen des techniques de taille de la pierre du Châtelperronien et de l'Uluzzien révèle que, contrairement à l'opinion la plus répandue, il n'existe pas de preuves d'adoption ou d'absorption des techniques lithiques des Aurignaciens par les derniers Néandertaliens. Il s'agit plutôt d'un processus indépendant d'invention de façons différentes de résoudre des problèmes techniques similaires.

Ce résultat concorde avec les répartitions chronologique et géographique de l'Aurignacien, du Châtelperronien, de l'Uluzzien et des dernières occupations moustériennes en Europe occidentale. D'autre part, l'analyse critique des sites indique que l'interstratification des niveaux occupés par les deux types humains, qui aurait démontré leur cohabitation prolongée dans la même région, résulterait de remaniements postérieurs.

Un autre modèle se dessine : il n'existe pas de relation univoque entre

l'évolution biologique et l'évolution culturelle. Les hommes modernes vivant au Proche-

Orient entre 100 000 et 40 000 ans avant notre ère n'ont presque pas laissé de traces archéologiques de leur comportement symbolique et semblent avoir adopté une technologie de la pierre proche de celle utilisée dans la même région par les Néandertaliens. Les comportements culturels «modernes» émergent presque à la même époque chez les deux types d'hommes, après une longue période caractérisée, dans les deux groupes, par une continuité dans la technologie de la pierre taillée, l'absence de travail de l'os et la rareté des objets pouvant témoigner de comportements non utilitaires ou symboliques.

Les sociétés constituées par ces deux types humains se sont-elles engagées de manière autonome, à partir de 50 000 ans avant notre ère, dans une évolution déterminant l'adoption de nouvelles techniques et d'objets destinés à marquer des rôles sociaux ou des différences ethniques? La rencontre entre ces sociétés a-t-elle produit des échanges qui auraient accéléré des processus déjà engagés avant le contact? Nous n'avons en tout cas aucune raison de penser que les Néandertaliens aient été en situation d'infériorité cognitive ou intellectuelle dans de tels échanges.

Francesco d'ERRICO est chargé de recherches à l'UMR 5808 du CNRS, à Talence. Michèle JULIEN et Dominique BAFFIER sont respectivement directeur de recherches et ingénieur d'études au Laboratoire d'ethnologie préhistorique du CNRS, à Nanterre.

J.-J. HUBLIN, F. SPOOR, M. BRAUN, F. ZONNEVELD et S. CONDEMI, *A late Neanderthal associated with Upper Palaeolithic artefacts*, in *Nature*, vol. 381, pp. 224-226, 1996.

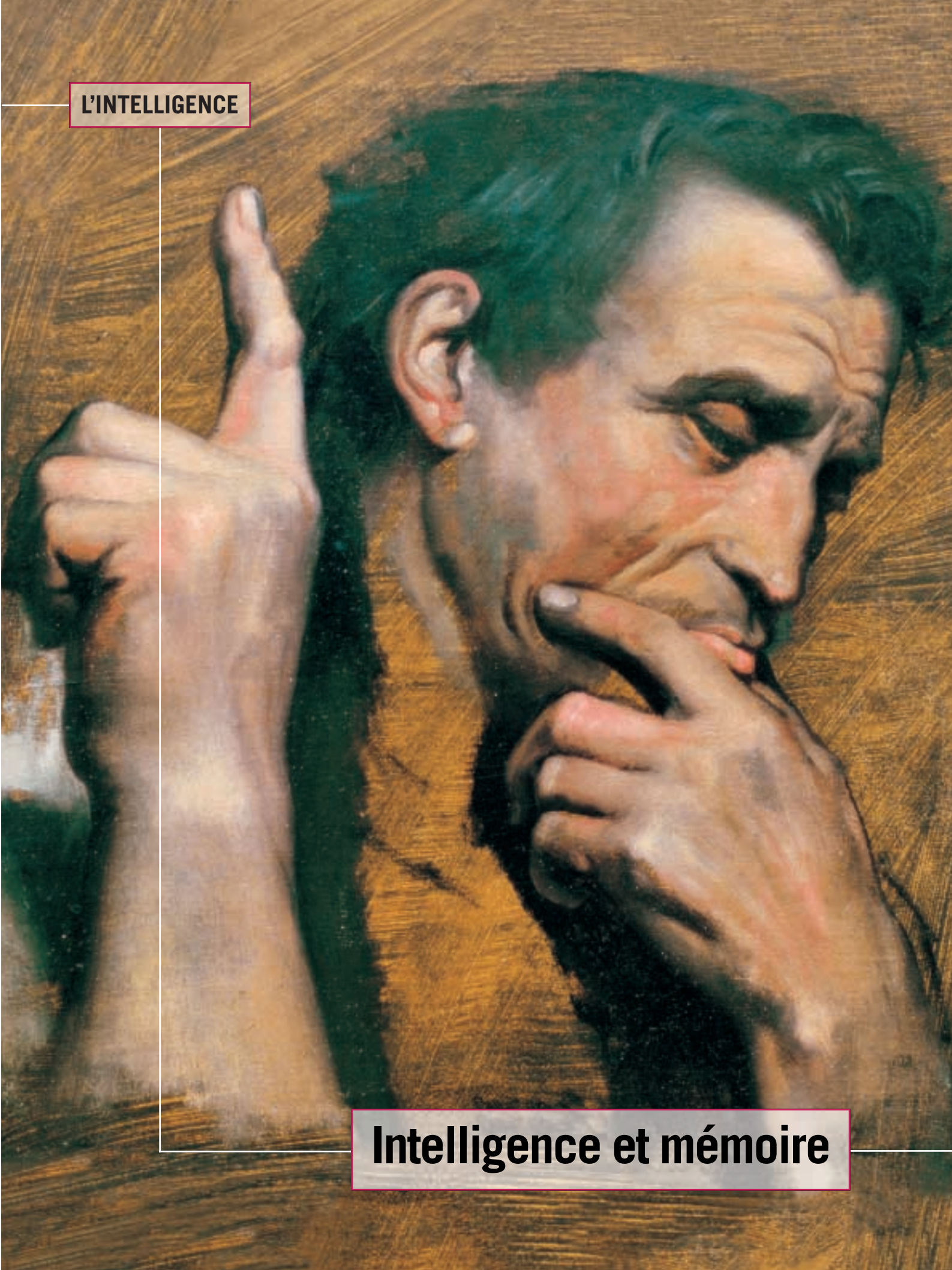
J.-M. GRANGER et F. LÉVÊQUE, *Parure châtelperronienne et aurignacienne : étude*

de trois séries inédites de dents percées et comparaisons, in *Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris*, vol. 325, pp. 537-543, 1997.

P. BAHN, *Neanderthals emancipated*, in *Nature*, vol. 394, pp. 719-721, 1998.

F. d'ERRICO, J. ZILHAO, M. JULIEN, D. BAFFIER, J. PELEGRIN, *Neanderthal acculturation in Western Europe? A critical review of the evidence and its interpretation*, in *Current Anthropology*, vol. 39, pp. 1-44, 1998.

P. MELLARS, *The Fate of the Neanderthals*, in *Nature*, vol. 395, pp. 639-640, 1998.



L'INTELLIGENCE

Intelligence et mémoire

Plasticité cérébrale et apprentissage

JEAN-PIERRE CHANGEUX

L'acétylcholine, un neurotransmetteur, et son analogue, la nicotine, modulent l'apprentissage et les empreintes moléculaires de la mémoire dans le cerveau.

Sil le XX^e siècle a été celui de l'atome et de la biologie moléculaire, le XXI^e sera celui du cerveau. Les raisons d'un tel espoir se fondent sur l'évolution théorique et expérimentale qui s'est concrétisée, dans les années 1970, par l'apparition du mot «neurosciences». Il n'est plus question de disciplines cloisonnées. Anatomie, physiologie, biochimie, psychologie, génétique moléculaire, immunologie ou biophysique participent aujourd'hui à la compréhension des bases neuronales des fonctions supérieures du cerveau de l'homme, dont la conjugaison définit son «intelligence». Le cerveau de l'homme reste un univers complexe, qui sera peut-être, un jour, en mesure de comprendre son propre fonctionnement.

La biologie moléculaire a directement contribué à l'essor des neurosciences. Elle a, en particulier, participé à l'enrichissement du répertoire des molécules qu'utilisent les neurones dans leurs communications : plus de 40 neuromédiateurs interviennent dans la signalisation chimique entre cellules nerveuses. Jusqu'à la fin des années 1970, on pensait que les neurones ne synthétisaient qu'un seul type de neuromédiateurs, mais on sait aujourd'hui que plusieurs coexistent parfois dans un même neurone, enrichissant la palette des signaux dont dispose chaque neurone pour communiquer avec ses voisins.

Puis les récepteurs de ces neuromédiateurs ont été découverts. Entités mythiques postulées dès 1905, ces protéines membranaires sont aujourd'hui caractérisées. Les séquences et les grands traits de l'organisation tridimensionnelle de plusieurs d'entre eux ont été établis. Les récepteurs ont été regroupés en deux grandes familles en fonction du type d'activité biologique qu'ils contrôlent. Ce sont soit des récepteurs canaux, soit des récepteurs qui interagissent avec les protéines G, les-

quelles servent de relais dans la transmission des informations à travers la membrane cellulaire.

L'acétylcholine est l'un des principaux neurotransmetteurs, au niveau périphérique (aux jonctions entre les nerfs moteurs et les muscles squelettiques), comme au niveau central. Un premier type de récepteur de l'acétylcholine, qui est aussi celui de la nicotine, est associé à un canal ionique, une structure qui sert au passage des ions d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire. D'autres récepteurs de l'acétylcholine, les récepteurs muscariniques, sont liés aux protéines G. Après avoir décrit les récepteurs nicotiniques, nous montrerons qu'ils subissent des changements de conformation, lesquels règlent l'amplitude de la réponse au neurotransmetteur. Selon l'hypothèse que nous proposons, des changements conformationnels de ce type, de courte ou de longue durée, modifient l'efficacité des communications entre neurones au cours de l'apprentissage. D'une manière générale, apprentissage et mémoire pourraient être liés à des modifications de récepteurs, mais d'autres processus peuvent également intervenir.

Les récepteurs nicotiniques

Chez l'homme ou chez le primate, le cortex préfrontal est le siège principal de la «mémoire de travail», qui assure le stockage temporaire des informations et la réactualisation des informations déjà stockées par élimination des données qui ne sont pas pertinentes. La mémoire de travail se distingue de la mémoire de référence, où sont stockées les informations «indélébiles». Des lésions de domaines définis du cortex préfrontal perturbent les performances de la mémoire de travail, notamment au cours de tâches qui nécessitent un traitement de l'information avec un effort et une attention soutenue.

La mémoire de travail et les mécanismes de l'attention nécessitent l'intégrité de l'innervation cholinergique (dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine) du néocortex. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles de la mémoire de travail, et leurs performances cognitives sont améliorées par des médicaments qui bloquent l'action d'une enzyme qui dégrade l'acétylcholine : par l'intermédiaire de ses récepteurs muscariniques et de ses récepteurs nicotiniques, l'acétylcholine contribue aux fonctions de mémoire. La transmission cholinergique par les récepteurs nicotiniques du cortex préfrontal joue un rôle essentiel dans les fonctions cognitives, telles que la compréhension et le raisonnement.

Que savons-nous de ces récepteurs nicotiniques ? En 1857, Claude Bernard étudie l'effet paralysant du curare, poison dont les Indiens d'Amérique du Sud se servent encore pour empoisonner leurs flèches ; il montre que le curare agit sur le système nerveux périphérique, et qu'il entraîne la mort par asphyxie en bloquant l'action des nerfs moteurs qui commandent les muscles respiratoires. Plus tard, un de ses disciples, le Britannique John Newport Langley montrera que la nicotine appliquée à forte concentration sur un muscle en provoque la contraction, et que le curare inhibe l'effet de la nicotine. Sur la base de ces expériences, il proposera, dès 1905, qu'il existe à la surface du muscle une «substance réceptrice» qui reconnaît la nicotine et le curare. Il faudra attendre les années 1970, pour que le concept de récepteur se matérialise avec l'identification du récepteur de l'acétylcholine.

Nous avons isolé le récepteur de l'acétylcholine à partir de l'organe électrique du gymnote, un poisson redouté pour ses décharges électriques puissantes (trois décharges de gymnote tuent un homme). Ces décharges correspondent à la mise à feu simultanée

de milliards de synapses dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine. L'organe électrique constitue une source exceptionnellement riche et homogène de récepteurs, qui permet sa purification en quantités suffisantes et l'identification de l'organisation moléculaire et de la séquence (voir la figure 2). Les récepteurs de l'acétylcholine sont présents non seulement dans l'organe électrique des gymnotes, mais aussi à la jonction neuromusculaire et dans le cerveau de l'homme, et ils ont une structure très voisine.

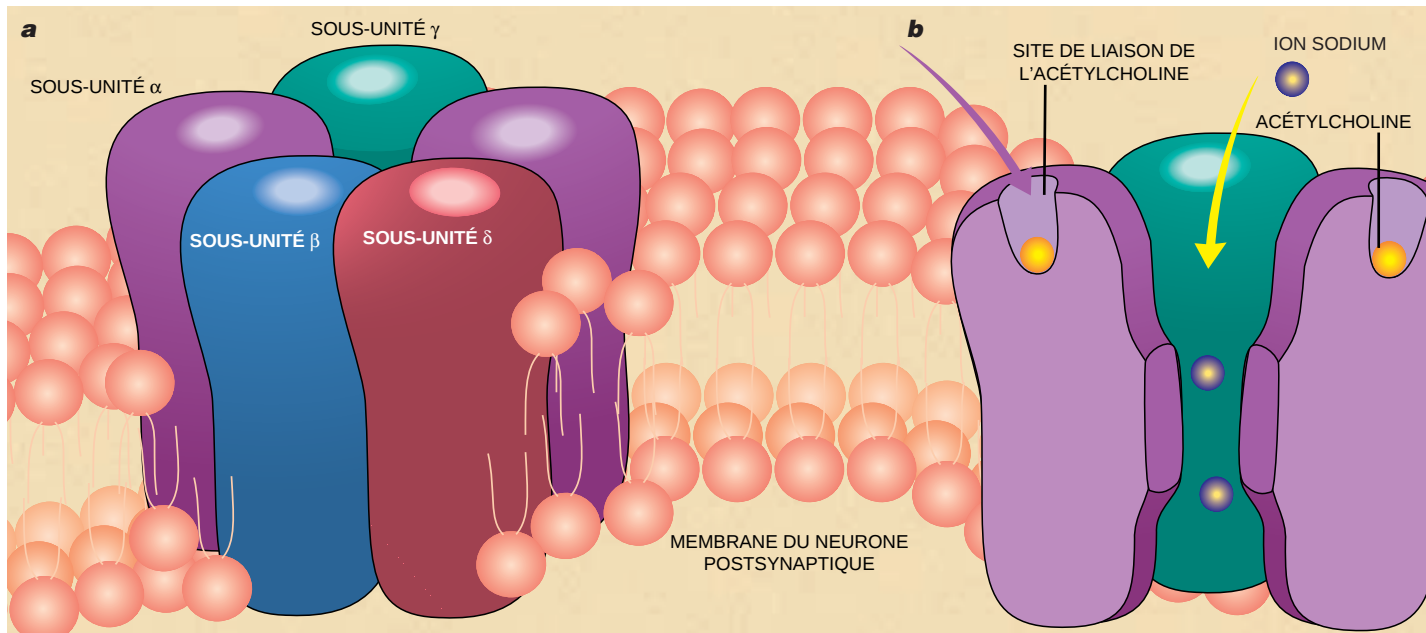
Les canaux ioniques ouverts par l'acétylcholine et par d'autres neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate laissent passer des ions sodium, potassium ou calcium, chargés positivement. Ils produisent alors une dépolarisation de la membrane synaptique (la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane de la cellule nerveuse s'annule). Ceux qui laissent passer des ions chargés négativement, comme le chlore, ont l'effet inverse ; ce sont des neurotransmetteurs inhibiteurs, tels la glycine et le

GABA. Dans tous les cas, la transduction d'un signal chimique en un signal électrique engage l'ouverture d'un canal ionique (correspondant à une activation). Il y a ouverture d'une porte ionique par une clé-neurotransmetteur.

Au niveau du contact entre cellules nerveuses, ou synapses, lorsqu'une impulsion électrique envahit la terminaison nerveuse, le neurone libère une bouffée de molécules de neurotransmetteur (environ trois millions de molécules d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire). Le



1. LE FUMEUR des *Joueurs de cartes* de Paul Cézanne (peint entre 1890 et 1892) se concentre grâce à la nicotine contenue dans le tabac, qui améliore les facultés d'attention et la mémoire de travail.



2. LE RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE est associé à un canal ionique (a), qui est constitué de cinq sous-unités nommées alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ). Lorsque l'acétylcholine se fixe sur

l'un de ses deux sites de liaison, le canal s'ouvre, laissant les ions sodium pénétrer dans la cellule postsynaptique (b). Rapidement l'acétylcholine se dissocie de son site, le canal se referme, et le sys-

volume de la fente synaptique (l'espace qui sépare le neurone présynaptique du neurone postsynaptique) étant très modeste, la concentration locale d'acétylcholine augmente brusquement et pendant un temps très bref. Il en résulte une impulsion chimique de haute concentration qui franchit l'espace synaptique en moins d'une milliseconde avant d'atteindre les molécules de récepteur, situées sur la face postérieure de la synapse.

Dès que le neurotransmetteur se fixe à son récepteur, le canal ionique s'ouvre, laissant passer des ions qui modifient la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane du neurone postsynaptique. Le message électrique véhiculé par le neurone présynaptique a d'abord été transformé en message chimique, lequel est à nouveau traduit en message électrique par le neurone postsynaptique.

L'affinité de l'acétylcholine pour son récepteur est, en général, faible, et le neurotransmetteur se dissocie rapidement de son site de liaison : le canal se referme. Le récepteur est prêt à fonctionner à nouveau, sans temps mort. Les paramètres physico-chimiques de l'interaction récepteur-neurotransmetteur sont ajustés pour une transmission rapide, fiable et répétitive.

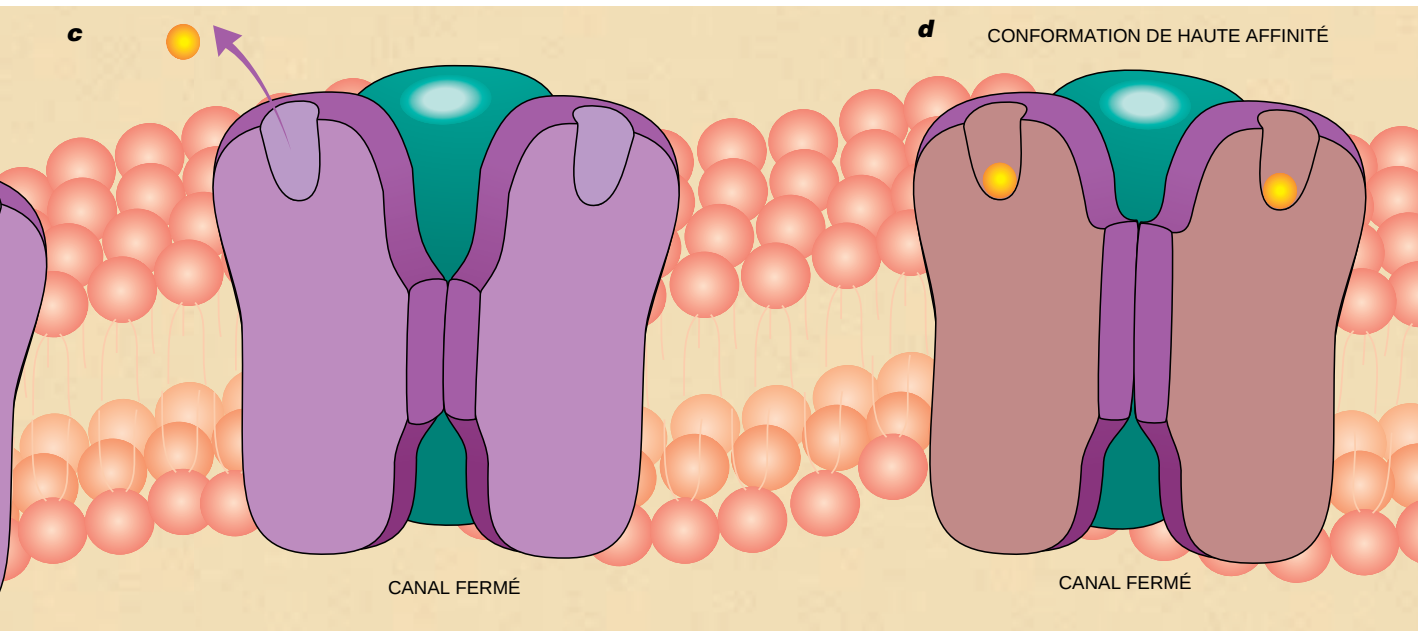
Toutefois, quand le neurotransmetteur est appliqué sur la membrane

postsynaptique de manière prolongée, l'amplitude de la réponse diminue lentement. Cette «désensibilisation» de la réponse se manifeste entre quelques centaines de secondes et plusieurs minutes. Dans ces conditions, le récepteur ne répond plus à l'acétylcholine : il est désensibilisé ou réfractaire. Normalement l'acétylcholine a une faible affinité pour son récepteur. Au contraire, quand le récepteur est réfractaire, c'est que l'acétylcholine y est fixée avec une affinité particulièrement élevée. Dans ces conditions, la dissociation du neurotransmetteur est lente, et la transmission des signaux chimiques émis par le neurone présynaptique est bloquée.

Ainsi, les récepteurs nicotiniques présentent spontanément au moins trois conformations différentes : la conformation fermée, la conformation ouverte et la conformation réfractaire. Ces états sont interconvertibles, mais dans des délais différents. Ils ne sont pas restreints aux récepteurs de l'acétylcholine : on les retrouve pour la plupart des récepteurs liés à un canal ionique (glutamate, GABA, glycine), mais aussi pour les récepteurs liés aux protéines G. L'existence de cette flexibilité conformationnelle introduit une plasticité fonctionnelle des récepteurs, certes à court terme, mais critique dans les communications entre cellules nerveuses.

Un commutateur moléculaire

Les transitions conformationnelles d'activation et de désensibilisation ont été analysées par diverses méthodes physico-chimiques. On peut les reproduire dans le tube à essai avec des fragments de membrane synaptique et suivre la dynamique des transitions entre états avec un analogue fluorescent de l'acétylcholine. Thierry Heidmann, dans mon laboratoire, a démontré que l'état désensibilisé lie l'acétylcholine, même si celle-ci n'est présente qu'en très faible quantité (à des concentrations beaucoup plus faibles que l'état de repos ou que l'état actif). Son affinité pour le neurotransmetteur est plus de 100 fois plus élevée que celles de la conformation active et de la conformation de repos. Le chercheur britannique Nigel Urwin a même pu distinguer ces états à l'aide d'une méthode de microscopie électronique très élaborée : lors de la transition vers l'état ouvert, les segments polypeptidiques qui bordent les parois du canal et sont enroulés en hélice, passent d'une conformation brisée à une conformation linéaire. Au contraire, le passage vers l'état désensibilisé s'accompagne d'une réorganisation plus globale de la molécule qui modifie la disposition relative des sous-unités du récepteur.



tème est prêt à fonctionner à nouveau (c). Le récepteur peut aussi prendre d'autres conformations, pour lesquelles l'affinité du neurotransmetteur augmente : le récepteur devient réfractaire, c'est-à-dire

qu'il reste fermé en présence d'acétylcholine (d). Selon l'hypothèse proposée, des changements de conformation de ce type participent à la plasticité neuronale et à la mémoire.

Ces transitions entre conformations moléculaires distinctes ressemblent aux transitions «allostériques», mises en évidence, dans les années 1960, avec des enzymes bactériennes, alors que j'étais l'élève de Jacques Monod. Enzymes et récepteurs régulateurs servent de commutateurs moléculaires. Dès 1982, avec T. Heidmann, nous avons supposé que les transitions lentes vers des états réfractaires de haute affinité pouvaient jouer un rôle dans la régulation de l'efficacité des synapses à transmettre un signal. La conversion lente vers l'état désensibilisé pourrait représenter une première «trace de mémoire» au niveau moléculaire.

Détecteurs de coïncidences

De surcroît, les récepteurs des neurotransmetteurs pourraient servir à détecter des coïncidences temporelles, comme le supposait le neuropsychologue canadien Donald Hebb, d'une manière beaucoup plus générale, en 1949, dans sa théorie de l'apprentissage. Cette capacité pourrait résulter d'une propriété partagée par la plupart des récepteurs : ils possèdent plusieurs sites de reconnaissance de signaux moléculaires différents et ils en intègrent les effets. Par exemple, les récepteurs neuronaux de l'acétylcholine portent, sur leur face synaptique, en plus des sites de liaison du

neurotransmetteur, des sites de liaison du calcium et, sur leur face interne, en contact avec le milieu interne du neurone postsynaptique, des sites susceptibles d'être phosphorylés par des enzymes cytoplasmiques (ces enzymes ajoutent des groupes phosphate).

Le calcium a un double rôle de modulateur, selon qu'il s'agit du calcium localisé dans la fente synaptique ou du calcium situé dans le neurone postsynaptique. Le calcium de la fente synaptique règle la fréquence d'ouverture des récepteurs nicotiniques : c'est un régulateur de l'efficacité synaptique. Quand il entre dans le neurone postsynaptique, par une autre voie, indépendante, il déclenche un système de signalisation intracellulaire : par exemple, des réactions de phosphorylation. La transition concertée et rigide du récepteur va «lire» la coïncidence entre les deux voies et contribuer à une modulation à plus long terme.

On connaît une douzaine de sous-unités pour le récepteur nicotinique, qui se combinent pour donner des propriétés physiologiques et pharmacologiques variées. La combinatoire de ces différentes espèces chimiques et de leurs diverses conformations offre d'innombrables «modulations» possibles. Selon l'hypothèse que nous proposons, ces mécanismes participent à la plasticité cérébrale à court terme des informations et à leur stockage à long terme.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire ont été étudiés dans des organismes simples, telle la drosophile, ou dans des structures limitées du cerveau, tel l'hippocampe. Toutefois la difficulté est grande lorsqu'il s'agit de relier les observations faites au niveau moléculaire sur ces systèmes élémentaires avec le comportement d'un organisme plus évolué et avec ses fonctions cognitives.

Pour contourner cette difficulté, nous avons d'abord élaboré avec Stanilas Dehaene, des modèles formels d'organismes artificiels, qui paraissent plausibles sur le plan neurobiologique et qui sont capables d'effectuer des tâches de mémoire cognitive. Ces modèles évitent de passer directement du niveau moléculaire au niveau cognitif sans prendre en compte la complexité d'organisation du système nerveux central. En particulier, ils mettent en place les récepteurs allostériques à des positions critiques du réseau. Toutefois, ces schémas restent encore très spéculatifs. Afin de les mettre à l'épreuve, nous avons tenté d'abord avec Sylvie Granon et Catherine Vidal, puis avec Marina Picciotto, d'examiner les conséquences sur le comportement d'apprentissage soit du blocage, soit même de l'inactivation totale de récepteurs nicotiniques spécifiques dans le cerveau.

L'inhibition et l'inactivation des récepteurs nicotiniques

Quelles sont les conséquences de l'inhibition des récepteurs de l'acétylcholine par un agent pharmacologique sur les mécanismes d'apprentissage cognitifs? Pour le savoir, nous avons injecté dans le cortex préfrontal de rat des antagonistes spécifiques des récepteurs nicotiniques et, en parallèle, à titre de contrôle, un antagoniste des récepteurs muscariniques. Nous avons utilisé un labyrinthe en T à deux branches.

Quand on place un rat dans un labyrinthe de ce type et qu'il trouve de la nourriture à l'extrémité de l'une des branches du T, le rat a spontanément tendance à explorer l'autre branche au cours de l'expérience suivante. Ce comportement exploratoire inné, qui s'est développé au cours de l'évolution, est «intelligent». De manière quelque peu naïve, on peut dire que, dans la nature, quand une source de nourriture a été découverte, elle risque d'être rapidement épuisée, et l'animal a peu de chances de trouver de la nourriture au même endroit, quelques jours plus tard.

Dans un second temps, on impose à l'animal un «effort», puisqu'on ne lui donne de la nourriture que s'il revient dans le même bras que celui où se trouvait la nourriture, la première fois. Après plusieurs essais, le rat apprend à aller contre son «instinct» et réussit le test.

La réussite de cette tâche de réponse différée dépend de l'intégrité du cortex préfrontal, la partie la plus évoluée

du cortex cérébral chez les mammifères. Mieux, un antagoniste spécifique du récepteur nicotinique bloque sélectivement la tâche qui demande un effort, mais pas la conduite instinctive. En revanche, les deux conduites sont également inhibées par un antagoniste du récepteur muscarinique.

Ainsi l'inhibition des récepteurs nicotiniques perturbe la sélection de la réponse correcte dans les tâches qui demandent un effort : ces récepteurs nicotiniques contribuent très sélectivement à la mémoire à court terme dans ces tâches particulières. Une autre façon d'étudier le rôle des récepteurs nicotiniques dans la mémoire consiste à inactiver sélectivement, *in vivo* et de manière irréversible, le gène codant l'une des sous-unités du récepteur nicotinique cérébral, puis à étudier le comportement d'apprentissage de ces souris mutantes.

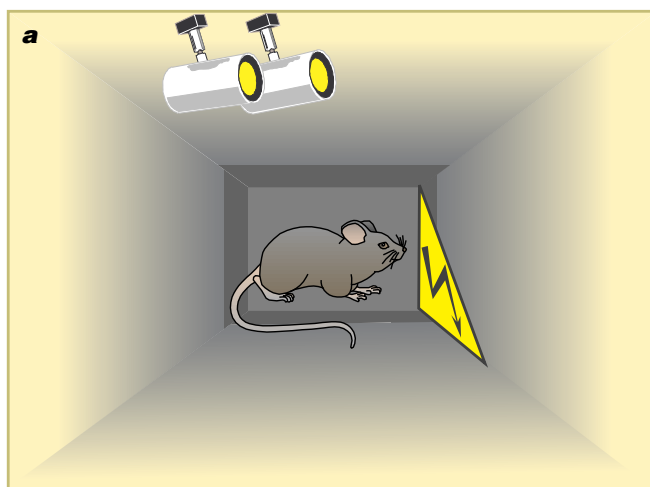
M. Picciotto, dans mon laboratoire, a étudié le comportement de souris, chez lesquelles on a éliminé le gène codant la sous-unité bêta2 (β_2) du récepteur nicotinique. Ces souris se développent et se reproduisent normalement, bien qu'elles aient perdu le récepteur qui lie la nicotine avec une haute affinité. Des différences apparaissent lorsque l'on étudie leurs réactions au cours d'un test d'apprentissage par évitement passif.

On place les souris dans une boîte séparée en deux compartiments, l'un éclairé et l'autre sombre. Spontanément, les souris se réfugient dans la zone sombre, mais, quand elles y pénètrent, elles reçoivent un léger choc élec-

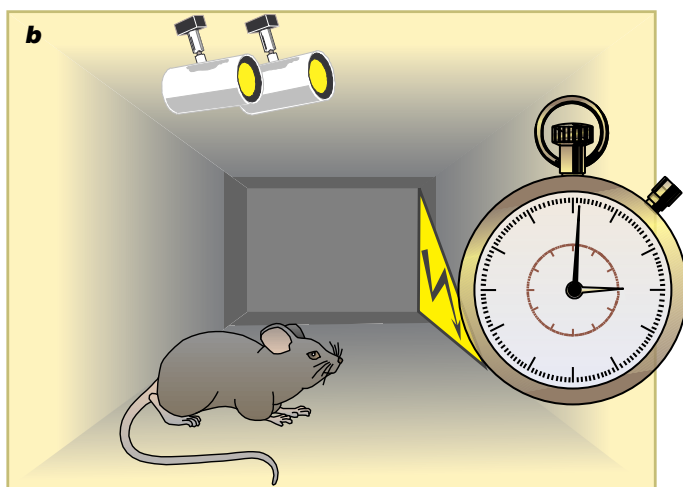
trique sur les pattes. Immédiatement après, on leur injecte soit une solution de nicotine, soit du sérum physiologique. Le lendemain, on replace les souris dans l'espace éclairé de la boîte à deux compartiments. La souris qui a «appris» reste plus longtemps dans le compartiment éclairé, afin d'éviter le choc électrique. Les souris qui ont reçu de la nicotine restent encore plus longtemps : la nicotine a consolidé la mémoire à court terme. Lorsque l'on fait passer les tests aux souris mutantes, on constate que la nicotine n'a plus d'effet sur la rétention de la mémoire du choc électrique. Le résultat était prévisible, puisqu'elles n'ont plus de récepteur de haute affinité pour la nicotine. Plus surprenant, elles paraissent avoir une «meilleure mémoire» que les souris sauvages, en l'absence de nicotine. Le phénomène n'est pas encore bien compris, mais la conclusion de l'expérience est claire : l'acétylcholine endogène et les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine interviennent dans cette tâche de mémoire à court terme.

Nicotine, récompense et dépendance

Dans les expériences de réponse différée, on donne de la nourriture aux rats qui réussissent le test, ce qui active le «système de récompense». Dans les expériences d'évitement passif, les souris reçoivent, au contraire, une punition (le choc électrique dans l'expérience précédente). Nous pensons



3. LE COMPORTEMENT DES SOURIS renseigne sur le rôle des récepteurs nicotiniques dans la mémoire. Lorsqu'une souris est placée dans une cage à deux compartiments, l'un éclairé (au premier plan) et l'autre sombre (à l'arrière-plan), elle se réfugie spontanément



dans la zone obscure (a). Dès que la souris entre dans le compartiment obscur, elle reçoit une légère décharge électrique. Le lendemain, si l'on replace la souris dans la cage, elle se souvient de la douleur et reste dans la zone éclairée pendant quelques minutes (b). Quand

que l'acétylcholine, avec d'autres neuromédiateurs, intervient dans les systèmes de récompense/punition. Un processus de ce type pourrait expliquer la dépendance des fumeurs vis-à-vis de la nicotine (la nicotine se fixerait sur les récepteurs de l'acétylcholine, activant le circuit de la récompense). Le système dopaminergique mésolimbique et, notamment, ses projections vers une région cérébrale particulière, nommée le noyau accumbens, sont considérés comme un «tronc commun» neuronal engagé dans la dépendance aux drogues, tels l'alcool, la cocaïne, la morphine et les amphétamines. Très étudiés, en particulier par des chercheurs suédois, ces neurones participeraient aux processus de dépendance. Ils modifieraient en particulier l'état d'activation de neurones qui commandent les émotions et certains comportements de «plaisir».

En fait, l'administration de nicotine déclenche la libération de dopamine dans le noyau accumbens en agissant sur des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine localisés sur les corps cellulaires ou sur les terminaisons des neurones dopaminergiques. Elle stimule aussi la consommation locale de glucose, comme le font les drogues qui déclenchent une dépendance grave. Parmi toutes les sous-unités possibles des récepteurs nicotiniques, six sont exprimées par les neurones dopaminergiques du noyau accumbens.

En collaboration avec notre groupe, Emilio Merlo Pich, des laboratoires

Glaxo, a tenté d'identifier laquelle de ces sous-unités contrôle la libération de dopamine chez la souris, dans des conditions qui rappellent le comportement des fumeurs invétérés de tabac. Le dispositif expérimental est celui de l'auto-administration de drogue : les souris ont accès à une pédale sur laquelle elles peuvent appuyer pour recevoir une injection de nicotine, laquelle active le système mésolimbique dopaminergique. Pour tester le rôle de la sous-unité β_2 qui entre dans la composition des récepteurs nicotiniques de haute affinité, nous avons étudié le comportement d'auto-administration de nicotine chez les souris mutantes dépourvues de ces sous-unités.

D'abord on entraîne les souris à s'auto-administrer de la cocaïne, puis on remplace cette drogue par de la nicotine. Les souris normales continuent à s'auto-administrer la nicotine, remplaçant ainsi la cocaïne par la nicotine. Au contraire, les souris mutantes abandonnent rapidement l'auto-administration, ce qui montre que les sous-unités β_2 des récepteurs nicotiniques de haute affinité participent à l'effet de dépendance vis-à-vis de la nicotine.

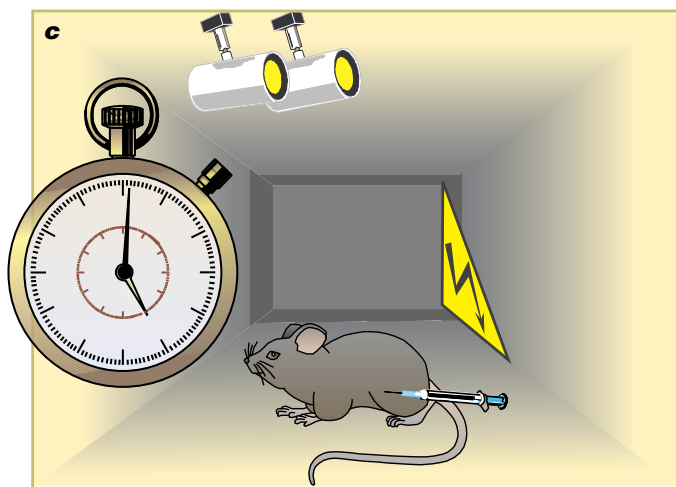
Bien que l'on ignore encore le site où ont lieu les modifications responsables de la tolérance et de la dépendance, on peut supposer que les propriétés moléculaires des récepteurs nicotiniques eux-mêmes, notamment leurs transformations allostériques, y participent. Il faut noter, toutefois, que

nous sommes encore loin d'avoir fait le lien entre les propriétés allostériques des récepteurs nicotiniques et l'auto-administration de nicotine, mais cette hypothèse sera prochainement mise à l'épreuve : il ne s'agira plus d'inactiver le gène codant la sous-unité β_2 des récepteurs nicotiniques, mais de le remplacer, *in vivo*, par un gène muté, dont le produit a des propriétés allostériques modifiées.

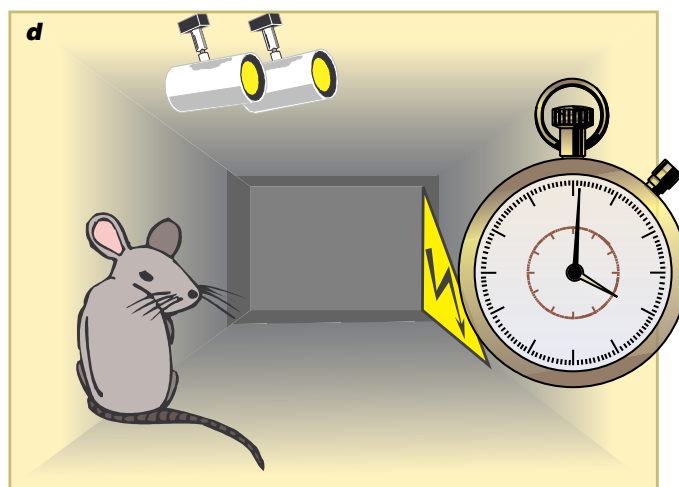
Ainsi le rôle des récepteurs nicotiniques se précise-t-il progressivement. Il convient désormais de les réintégrer dans les réseaux immensément complexes des neurones de notre cerveau. Les modèles réalisés avec S. Dehaene peuvent nous y aider, en particulier parce qu'ils mettent en évidence des principes d'architecture originaux, engagés dans l'auto-évaluation et dans la prise de décision à l'occasion d'épreuves d'apprentissage cognitif. Ils soulignent, très spécifiquement, la contribution du cortex préfrontal que l'on sait recevoir une riche innervation cholinergique.

Anomalies de la mémoire

De multiples données pharmacologiques et comportementales montrent que les systèmes cholinergiques cérébraux participent à diverses formes d'apprentissage. La biologie moléculaire des récepteurs nicotiniques cérébraux ouvre ainsi de nouvelles voies de recherche dans la biologie de ces fonctions cognitives et de leurs



on injecte à la souris, lors de la première expérience, une solution de nicotine, immédiatement après le choc électrique, elle reste plus longtemps, le lendemain, dans le compartiment éclairé : la nicotine a renforcé la mémoire à court terme (c). Enfin, quand on fait l'expé-



rience avec des souris mutantes (d) dépourvues de récepteurs nicotiniques de haute affinité, la nicotine est sans effet sur la mémoire. En revanche, elles restent plus longtemps dans le compartiment éclairé que les souris normales : leur mémoire à court terme paraît supérieure.



La science, nous dit-on, est «objective» et «neutre». Un fossé pratiquement infranchissable séparerait la rationalité scientifique du domaine maudit de «l'irrationnel».

Le puritanisme rationaliste, pourtant, risque fort de dissimuler la profondeur et la multiplicité des relations qui unissent le monde de la science à celui de la religion, pis encore à celui de la magie. Maints exemples, dont le plus fameux est sans doute fourni par Newton, sont là pour le confirmer : la science expérimentale a une dette envers les sciences dites «occultes».

Pierre Thuillier est philosophe et historien des sciences. Il enseigne à l'université Paris VII.

code 2110 – 160 pages

Prix : 132 F

Voir bon de commande p. 194



pathologies. Des modifications de la structure et de la distribution de ces récepteurs rendraient compte de certaines anomalies graves du fonctionnement du cerveau chez l'homme. Chez les personnes âgées ou atteintes de la maladie d'Alzheimer, qui ont des déficits de la mémoire importants, on constate un déficit sélectif des récepteurs nicotiniques cérébraux. Par ailleurs, on a découvert qu'une mutation dans le gène codant la sous-unité α_4 de ces récepteurs est associée à un type particulier d'épilepsie. Diverses myasthénies congénitales (provoquant une faiblesse musculaire excessive) sont dues à des mutations qui modifient les propriétés allostériques des récepteurs musculaires. Enfin, certaines formes de schizophrénie ont été mises en relation avec un déficit de la sous-unité α_7 . Des médicaments ayant pour cible une sous-espèce spécifique des récepteurs de l'acétylcholine soulageront peut-être un jour ces malades.

De l'organe électrique à la maladie mentale, le chemin aura été long et difficile. Il reste encore beaucoup à découvrir, mais un nouveau regard se trouve désormais posé sur les mécanismes élémentaires de l'apprentissage.

Jean-Pierre CHANGEUX est professeur au Collège de France et à l'Institut Pasteur.

S. DEHAENE, J.-P. CHANGEUX, *A Simple Model of Prefrontal Cortex Function in Delayed-Response Tasks*, in *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 1, n° 3, pp. 244-261, 1989.

S. GRANON et al., *Nicotinic and Muscarinic Receptors in the Rat Prefrontal Cortex: Differential Roles in Working Memory, Response Selection and Effortful Processing*, in *Psychopharmacology*, vol. 119, pp. 139-144, 1995.

M. PICCIOTTO et al., *Abnormal Avoidance Learning in Mice Lacking Functional High-Affinity Nicotine Receptor in the Brain*, in *Nature*, vol. 374, pp. 65-67, 1995.

C. LÉNA, J.-P. CHANGEUX, *Pathological Mutations of Nicotinic Receptors and Nicotinic-Based Therapies for Brain Disorders*, in *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 7, pp. 674-682, 1997.

S. EDELSTEIN, J.-P. CHANGEUX, *Allosteric Transitions of the Acetylcholine Receptor*, in *Advances in Protein Chemistry*, vol. 51, pp. 121-184, Academic Press, 1998.

