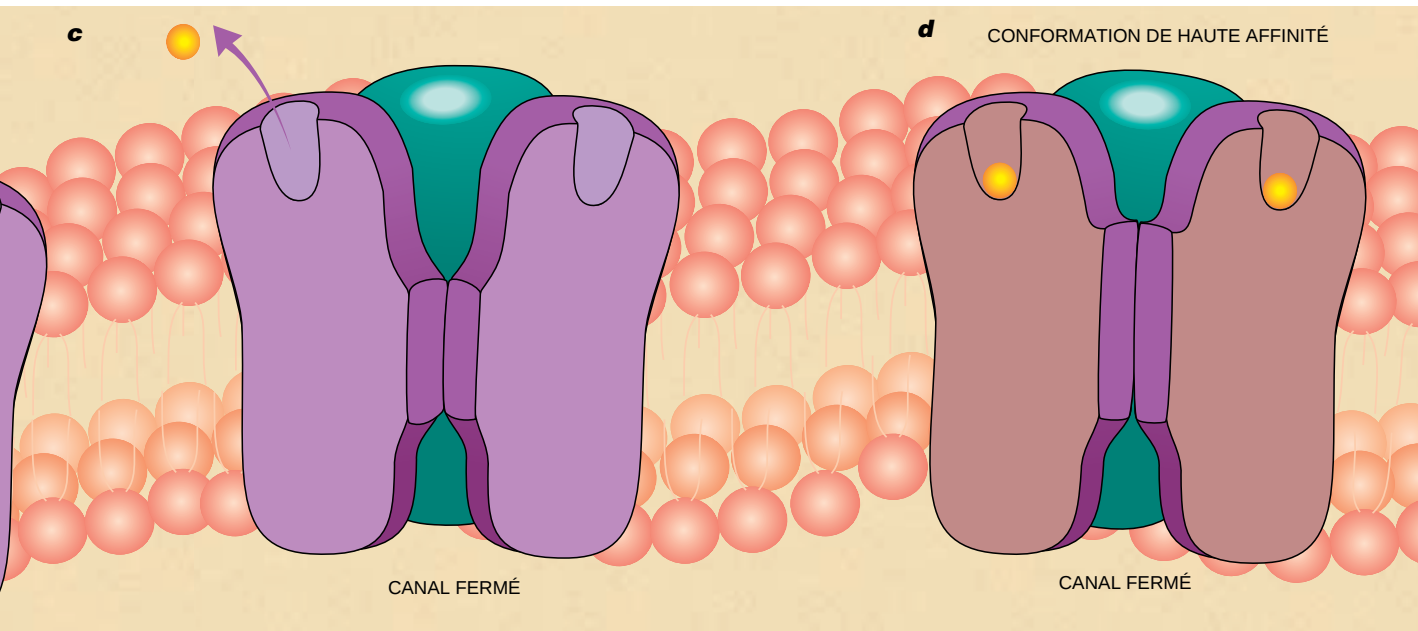




tème est prêt à fonctionner à nouveau (c). Le récepteur peut aussi prendre d'autres conformations, pour lesquelles l'affinité du neurotransmetteur augmente : le récepteur devient réfractaire, c'est-à-dire

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.

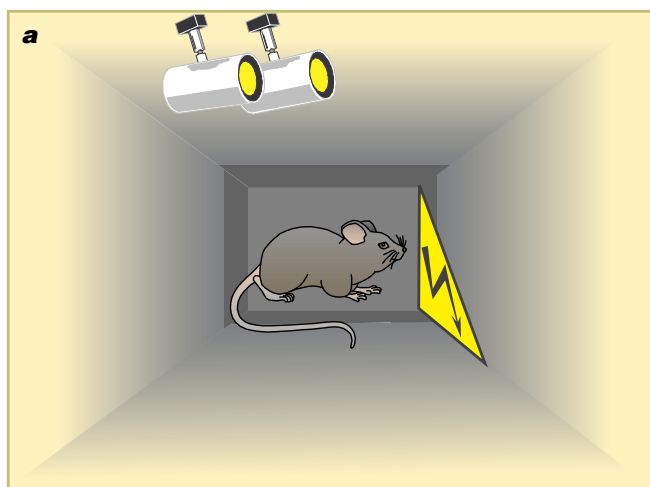
M. Picciotto, dans mon laboratoire, a étudié le comportement de souris, chez lesquelles on a éliminé le gène codant la sous-unité bêta2 (β_2) du récepteur nicotinique. Ces souris se développent et se reproduisent normalement, bien qu'elles aient perdu le récepteur qui lie la nicotine avec une haute affinité. 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-

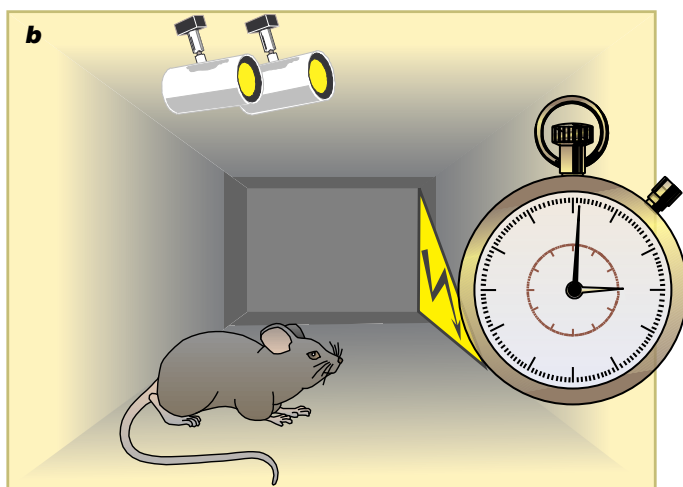
trique sur les pattes. Immédiatement après, on leur injecte soit une solution de nicotine, soit du sérum physiologique. Le lendemain, on replace les souris dans l'espace éclairé de la boîte à deux compartiments. La souris qui a «appris» reste plus longtemps dans le compartiment éclairé, afin d'éviter 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.

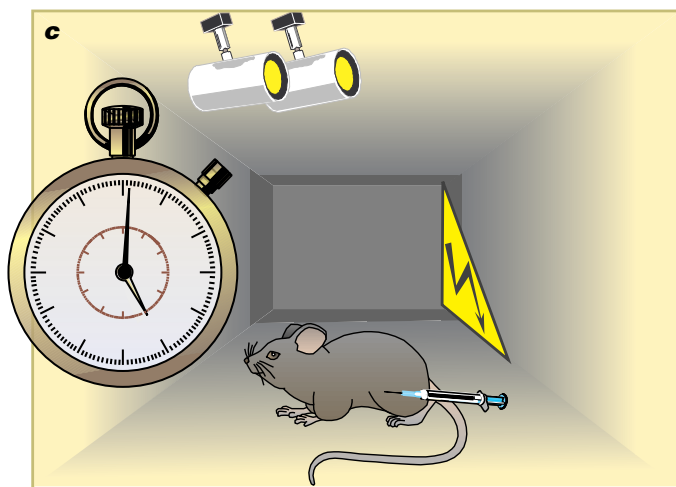
Bien que l'on ignore encore le site où ont lieu les modifications responsables de la tolérance et de la dépendance, on peut supposer que les propriétés moléculaires des récepteurs nicotiniques eux-mêmes, notamment leurs transformations allostériques, y participent. Il faut noter, toutefois, que

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.

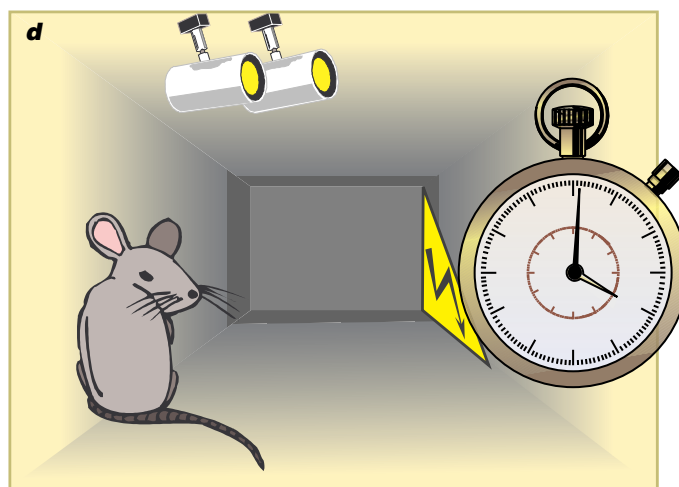
Ainsi le rôle des récepteurs nicotiniques se précise-t-il progressivement. Il convient désormais de les réintégrer dans les réseaux immensément complexes des neurones de notre cerveau. Les modèles réalisés avec S. Dehaene peuvent nous y aider, en particulier parce qu'ils mettent en évidence des principes 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.

