



De la molécule à la conscience, par le chemin des écoliers par Jean-Pierre Changeux¹



Conférence présentée le 15 avril 2008,
dans le cadre des conférences scientifiques de l'Association des anciens et amis du CNRS.

Texte préparé par J. Chauvet-Pujol et V. Scardigli, revu par l'auteur.

Présentation

Je suis très heureux de vous accueillir dans cet amphithéâtre Marie-Curie, campus Gérard-Mégie du CNRS. C'est un très grand privilège, et un très grand plaisir aussi pour notre Association, d'accueillir le professeur Jean-Pierre Changeux, qui n'a pas besoin d'être présenté, puisque son nom est associé aux recherches de pointe sur le cerveau. Ce qui est moins bien connu, c'est le foisonnement de ses activités, de ses centres d'intérêt, qui tous se rapportent à cette quête centrale ininterrompue sur notre matière grise, à la fois siège et instrument de la pensée rationnelle, des émotions, des passions, du sens du beau, de l'éthique, de la musique et j'en passe !

Jean-Pierre Changeux est né en 1936, il a fait ses études dans plusieurs grands lycées célèbres parisiens, Montaigne, Louis-le-Grand, Saint-Louis, puis l'École normale supérieure rue d'Ulm, agrégé de Sciences naturelles es-sciences.

Il est agrégé préparateur en zoologie à l'ENS en 1958, maître-assistant à la faculté des sciences de Paris en 1960 ; puis il part aux Etats-Unis, stagiaire postdoctorant à l'Université de Californie Berkeley en 1966, puis à l'université de Columbia à New York en 1967, donc très tôt dans sa carrière il fait des séjours aux Etats-Unis. Puis à partir

de 1974, professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France à partir de 1975.

De 1983 à 1987 il préside le conseil scientifique de l'Inserm, il est membre de l'Académie des sciences depuis 1988 et de nombreuses autres académies des sciences à l'étranger, dont l'Académie nationale des sciences de Washington aux Etats-Unis, l'Académie Léopoldine des sciences à Halle en Allemagne, l'Académie royale des sciences de Suède, et j'en passe...

En 1992, il reçoit la médaille d'or du CNRS et il est titulaire de très nombreuses autres distinctions scientifiques à l'étranger, qui reconnaissent la qualité, l'originalité, le retentissement de ses travaux.

L'éclectisme de ses travaux a donné lieu à de nombreuses publications, dont je vous rappelle quelques-unes (la liste est trop longue pour toutes les énumérer!) : L'homme neuronal (Fayard, 1980), Matière à pensée (avec J. Connes, O. Jacob, 2000), Fondement naturel de l'éthique (O. Jacob, 1993), Raison et plaisir (O. Jacob, 1994) - des titres significatifs... ! Une même éthique pour tous (O. Jacob, 1997), Ce qui nous fait penser - La nature et la règle (dialogue philosophique avec Paul Ricœur, (O. Jacob, 1998), L'homme de vérité (O. Jacob, 2002), Gènes et

culture (O. Jacob, 2003), et puis ses autres centres d'intérêts sur l'art et l'éthique ; La lumière au Siècle des lumières et aujourd'hui (O. Jacob, 2005), Les passions de l'âme (O. Jacob, 2006), Du vrai, du beau, du bien (O. Jacob, 2008).

Vous voyez donc le champ couvert... A côté de cette activité de chercheur, il s'investit dans des responsabilités au plus haut niveau dans la vie de la Cité. Il préside de 1992 à 1998 et est Président d'honneur depuis 1999 du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.

Il préside depuis 1989 la Commission interministérielle d'agrément pour la conservation du patrimoine artistique national. Il soutient très activement le musée du Louvre et ses collections.

Ses dernières responsabilités rejoignent son violon d'Ingres, si je puis me permettre cette expression : sa passion pour la peinture ancienne, sa prédilection pour l'orgue.

Jean-Pierre Changeux, vous avez choisi pour vos propos ce soir, un titre qui nous fait rêver : « De la molécule à la conscience par le chemin des écoliers ».

Nous nous réjouissons de vous écouter, merci d'être parmi nous.

E.A. Lisle

J.-P. Changeux

Je souhaite évoquer devant vous le parcours qui, par le chemin des écoliers, m'a conduit de la biologie moléculaire à des travaux à la fois théoriques et expérimentaux sur la conscience.

Pourquoi « par le chemin des écoliers » ? Parce que ce parcours s'est fait comme une promenade en cueillant des fleurs, à droite et à gauche, donc en se faisant plaisir ; tout en faisant progresser notre connaissance dans les domaines que j'ai explorés successivement : la biologie moléculaire fondamentale et les interactions allostériques ; la communication entre cellules nerveuses par un neuromédiateur, l'acétylcholine, et l'isolement de son récepteur ; la *théorie de l'empreinte* de l'environnement dans la connectivité de notre cerveau ; et enfin l'accès à la conscience.

Quelques souvenirs personnels pour commencer...

Je m'intéresse depuis mon enfance aux sciences de la nature. Lorsque j'étais adolescent, je collectionnais des insectes, des mouches ou diptères. C'était une vocation précoce. Dès la fin de mes études secondaires et la préparation à l'École normale supérieure, je visitais des laboratoires maritimes. Ce fut d'abord Arcachon, où je prenais contact pour la première fois avec un poisson électrique, la Torpille marbrée, qui a joué un rôle très important dans ma vie de chercheur. Puis, les années qui ont suivi, je faisais un stage de biologie marine chaque été à Banyuls-sur-mer. Sous la direction de Claude Dela-

mare-Deboutteville, j'y réalisais le travail de recherche pour mon diplôme d'études supérieures sur un crustacé parasite du concombre de mer ou *Holothurie*, qui s'est avéré être une nouvelle espèce. J'ai effectué ensuite, en octobre 1958, un stage à Bruxelles, dans le laboratoire de Jean Brachet, qui alliait biochimie et embryologie. J'y rencontrais Christian de Duve et m'informais sur sa découverte des *lysosomes*. J'en tirais une théorie sur le rôle joué par les enzymes contenus dans les lysosomes qui lors de la fécondation seraient activés par la pénétration du spermatozoïde.

Rentré à Paris, je m'efforçais de mettre ma théorie à l'épreuve de l'expérience, hélas sans succès. J'eus alors le privilège de rencontrer Jacques Monod, qui me proposais de venir dans son laboratoire travailler sur les bactéries. J'ai hésité : c'est l'embryologie qui me passionnait ! Finalement, j'acceptais : ce fut la chance de ma vie...

Biologie moléculaire chez les bactéries.

La régulation du vivant : l'allostérie et le modèle concerté

La régulation de la cellule vivante était un des sujets majeurs qui préoccupaient Jacques Monod et François Jacob, au début des années 1960. La cellule vivante est une machine chimique, dont les principaux acteurs sont des enzymes. Ceux-ci sont soumis à un premier type de régulation : celle de leur biosynthèse qui a lieu au niveau génétique et pour laquelle Jacques Monod et François Jacob ont reçu le prix Nobel. Jacob et

Monod avaient choisi au départ une cellule d'une extrême simplicité : le colibacille. D'une part, sa sexualité venait d'être découverte, ce qui permettait d'analyser la manière dont les gènes « s'expriment » par les méthodes de la génétique. D'autre part, on pouvait disposer de milliards de bactéries toutes identiques entre elles, donc amplifier le phénomène étudié, et accéder de ce fait à la biochimie de la cellule. Enfin, ce qui est observé sur cet être monocellulaire devait rester valable pour les êtres vivants plus complexes. « Ce qui est vrai pour le colibacille l'est également pour l'éléphant », disait Jacques Monod.

La cellule vivante est aussi l'objet d'un autre type de régulation qui porte sur l'activité, et non plus la synthèse, de certains enzymes, sur laquelle je décidais d'effectuer mon travail de thèse. Un chercheur américain, Edwin Umbarger, avait élucidé chez le colibacille la chaîne de biosynthèse d'un acide aminé, la *l-isoleucine*. Il avait démontré, de plus, que le produit final de la chaîne, l'isoleucine elle-même, avait le pouvoir de bloquer la première étape enzymatique de sa production : la thréonine-désaminase. De plus, elle n'inhibait pas l'étape suivante (Fig.1).

L'isoleucine servait donc de signal régulateur spécifique au niveau du premier enzyme, mais comment ? Le modèle dominant, à l'époque, était que la protéine possédait un seul site, à la fois pour le substrat et pour le signal régulateur et que l'un excluait l'autre par empêchement stérique. Était-ce vrai ?

J'entreprenais de réfléchir à la structure de la molécule d'enzyme

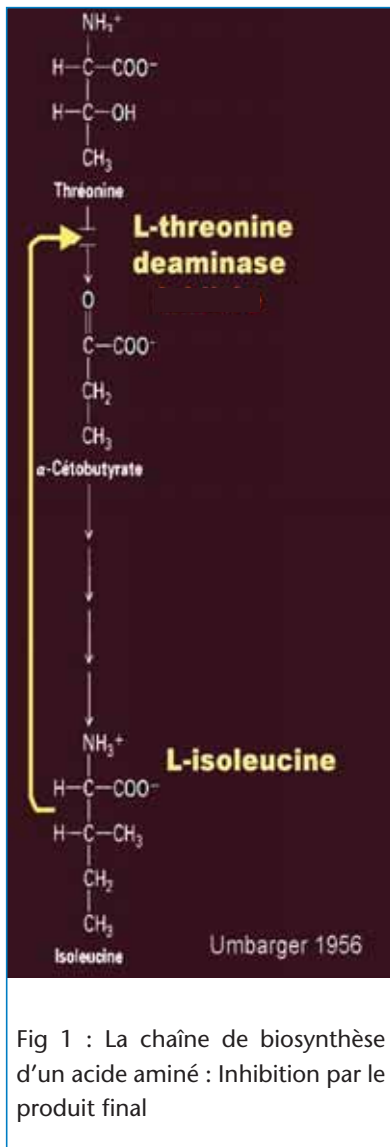


Fig 1 : La chaîne de biosynthèse d'un acide aminé : Inhibition par le produit final

me. Il s'agissait d'une protéine et la disposition de ses atomes dans l'espace devait expliquer le mécanisme de cette régulation. Si ses propriétés régulatrices étaient le fait d'une structure spécifique de la molécule d'enzyme, une manière, de le démontrer consistait à vérifier que l'activité de régulation pouvait être découplée de l'activité enzymatique elle-même. J'y parvenais de diverses manières d'abord en chauffant un extrait brut de l'enzyme. Au début de l'expérience, l'enzyme est inhibé par

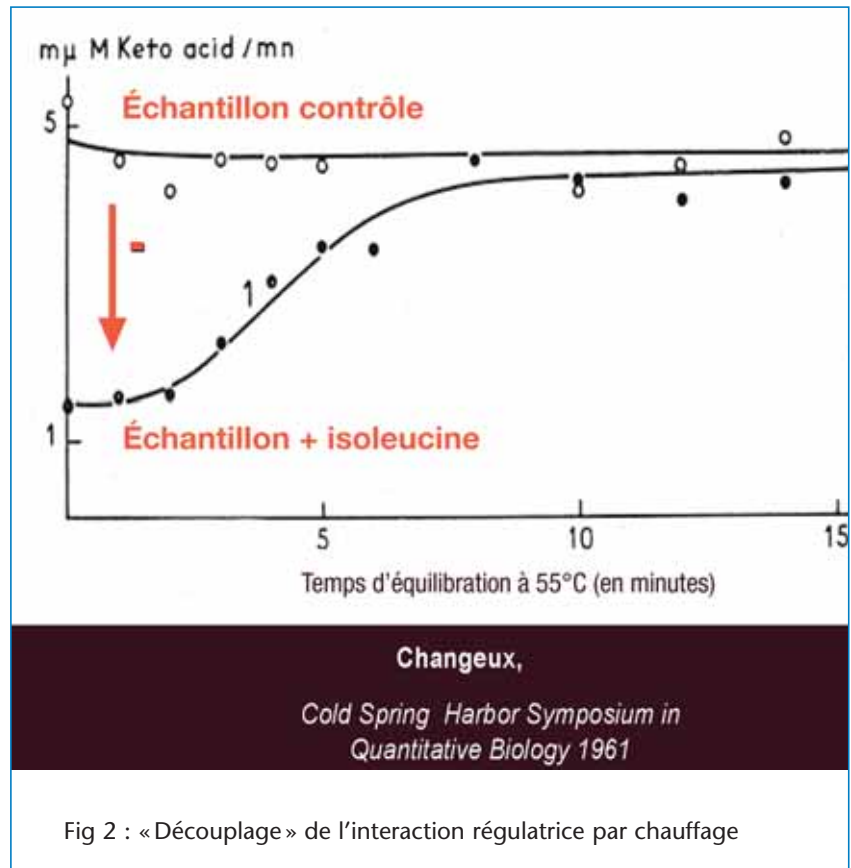


Fig 2 : «Découplage» de l'interaction régulatrice par chauffage

l'isoleucine ; puis, progressivement, cette inhibition disparaît alors que l'enzyme reste actif (Fig. 2).

Le même effet était obtenu par John Gerhart et Arthur Pardee, aux Etats-Unis, avec un autre enzyme, l'aspartate-transcarbamylase ou ATCase. Comment expliquer ces résultats ? Dans la communication que je présentais au colloque de Cold Spring Harbour de 1961, je formulais une hypothèse qui allait à l'encontre du paradigme de l'inhibition par empêchement stérique pour un site commun. La molécule devait comporter deux sites distincts, l'un spécifique pour le substrat et l'autre pour le signal régulateur. Ces deux sites étaient localisés à deux endroits différents de la molécule ; mais ils interagissaient entre eux,

via un changement de la structure de la molécule dans l'espace. Pour désigner ce type nouveau d'interaction, le terme *d'effet allostérique* fut proposé par Monod et Jacob dans les conclusions du colloque pour qualifier le mécanisme que j'avais proposé.

Je poursuivais mes recherches et en octobre 1963, je présentais à Jacques Monod l'ensemble des travaux que j'avais réalisés sur la thréonine-désaminase². Certaines de ces expériences, montraient d'abord que l'enzyme présente des courbes de saturation en S tant pour le substrat que pour l'effecteur allostérique. Ces courbes coopératives ressemblaient à celles observées de longue date pour la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine. De plus, fait remarquable,

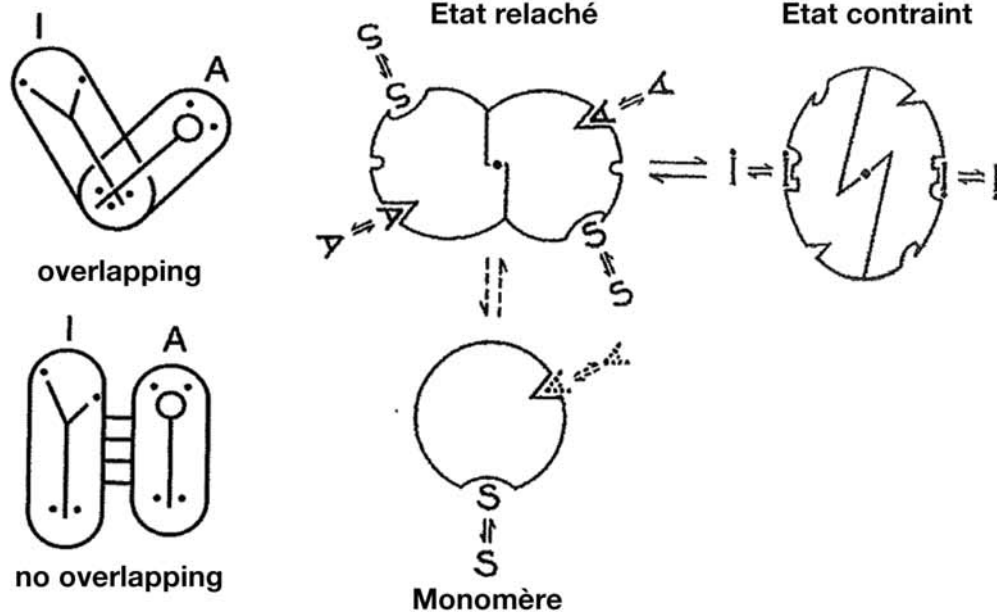


Fig 3 : Le mécanisme de l'inhibition : Chevauchement (« overlapping ») ou interaction allostérique (« no-overlapping ») : sites distincts, reliés par un changement conformationnel). I : inhibiteur régulateur - A : analogue stérique du substrat.

Sources : Changeux, Cold Spring Harbour Symposium, 1961 ; Changeux, thèse d'Etat 1964.

il était possible de faire changer expérimentalement la forme de la courbe, d'une forme coopérative: en S, à une forme non coopérative: hyperbolique. Une relation apparaissait entre effet allostérique et effet coopératif, qui fut par la suite développée avec Jeffrie Wyman et Jacques Monod (1965) en s'inspirant des travaux de Max Perutz sur la molécule d'hémoglobine. L'explication proposée est que ces propriétés sont dues:

1. au fait que ces protéines sont composées de sous-unités (4 pour l'hémoglobine) organisées en une sorte de microcristal symétrique, ou oligomère,
2. que l'oligomère symétrique peut exister sous au moins deux états, soit relâché (R), soit contraint ou « tendu » (T).

Ceux-ci diffèrent également pour l'affinité du substrat ou du signal régulateur, de sorte qu'un effet de balancier peut se manifester entre les deux états en présence du substrat ou de l'effecteur allostérique.

Quand un signal chimique arrive au contact de la protéine, il met en mouvement le balancier dans la direction de l'état pour lequel il manifeste l'affinité la plus élevée. Ainsi la transduction du signal se produit. Mais le mécanisme suggéré explique également les effets coopératif. Partant d'un état de base T, l'accroissement de la concentration d'effecteur entraîne une occupation progressive des sites de liaison pour le substrat, la balance penche en faveur de R. Il s'ensuit une courbe de liaison

coopérative, en S. Le mécanisme moléculaire proposé de *transition concertée* de la protéine entre deux états symétriques permet de prédire à la fois la transduction du signal et les effets coopératifs. On peut comparer cette mécanique à celle d'une serrure, qui existerait soit sous un état ouvert soit sous un état fermé. Comme une clef, le ligand stabilise un état (ouvert ou fermé) de la serrure qui préexiste à l'usage de la clef. La clef sélectionne l'état de la serrure dans lequel elle entre le plus facilement. Il y a *sélection* et non pas *induction* de l'état conformationnel par le ligand. Une sorte de micro-mécanisme darwinien se produit à l'échelle moléculaire. Ainsi est né et s'est développé le *modèle concerté Monod-Wyman-Changeux* (MWC) de 1965 (Fig. 3).

Après avoir passé ma thèse, je souhaitais faire un stage postdoctoral qui me permette de mettre à l'épreuve le modèle. Je suis parti aux Etats-Unis, à Berkeley, chez le biophysicien Howard Schachman. Son laboratoire travaillait sur un enzyme régulateur bactérien que j'ai déjà mentionné, l'aspartate transcarbamylase, qui était disponible en grande quantité sous forme purifiée. Cela m'a permis de tester si oui ou non l'enzyme suivait le modèle concerté. Le test était de comparer, de manière indépendante, changement conformationnel et occupation du ligand. Si l'enzyme suivait le modèle de *l'induced-fit*, les deux courbes devaient se superposer ; s'il suivait le modèle MWC, les deux fonctions devaient être distinctes.

Le changement de conformation est mesuré par la réactivité chimique (R) de la protéine, la liaison (Y) par la méthode de l'équilibre de dialyse. On constate que la courbe R ne se superpose pas à la courbe de liaison du substrat Y. Cela exclut le caractère « induit » du changement de conformation par le ligand et apporte un argument important en faveur du modèle de transition concertée entre états pré-existants.

Une validation structurale de la théorie a été obtenue de manière spectaculaire en 1994, avec les données de cristallographie par rayons X obtenues avec la lactate-déshydrogénase de *Bifidobacterium* (un bacille que l'on trouve dans les yaourts « bios »). La cristallographie apporte la démonstration que :

1. site catalytique et site régulateur

sont topographiquement distincts ;

2. la molécule d'enzyme est un oligomère symétrique ;

3. dans le même cristal coexistent l'état actif et l'état inactif et ces deux états sont parfaitement symétriques. Ces données sont donc en accord tant avec la définition des interactions allostériques évoquées dans ma thèse, qu'avec le « modèle concerté » MWC que nous avons proposé trente ans auparavant.

Ces études cristallographiques démontrent d'autre part que le site actif comme le site régulateur se trouvent aux interfaces entre sous-unités de la molécule, donc à des points critiques de la molécule protéique. On note également un phénomène remarquable. Lors du changement d'état conformationnel, les sous-unités vont légèrement se réorienter l'une par rapport à l'autre, comme deux rouages d'un automate ; l'angle de rotation de la molécule autour d'un axe est d'environ quatre degrés, et de l'ordre de six degrés autour d'un autre axe. Le changement de for-

me porte donc, comme le proposait le modèle concerté de Monod-Wyman-Changeux, sur ce qui est appelé la structure quaternaire de la molécule oligomérique.

Les synapses : le récepteur de l'acétylcholine

Dans la conclusion de ma thèse, en 1964, j'avais que ce qui avait été acquis avec les bactéries pouvait nous aider à comprendre ce qui se passait dans notre système nerveux central. Des mécanismes allostériques étaient peut-être à l'œuvre dans les espèces animales supérieures et, pourquoi pas, pourraient un jour expliquer la transmission des signaux chimiques au niveau de la synapse. J'écrivais : « C'est certainement s'engager dans des spéculations pour l'instant difficiles à éprouver par l'expérience que d'essayer de reconnaître dans les phénomènes membranaires qui donnent lieu à la fois à la reconnaissance de signaux métaboliques stéréospécifiques et à leur transmission (la transmission synaptique par exemple) des mécanismes analogues à ceux décrits à propos des protéines allostériques ».

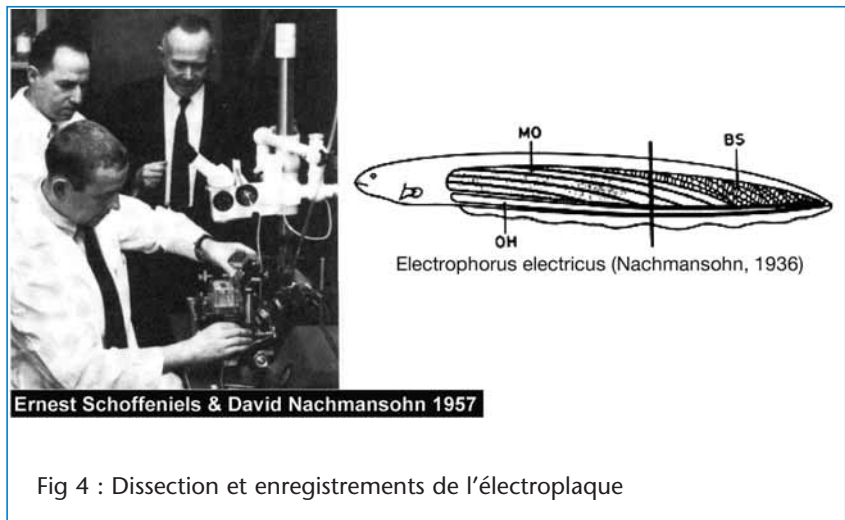


Fig 4 : Dissection et enregistrements de l'électroplaque

En février 1967, ayant réalisé mes projets sur l'aspartate transcarbamylase, je décidais de quitter le laboratoire de Howard Schachman, pour aborder la chimie des récepteurs de neurotransmetteurs dans notre système nerveux. David Nachmansohn m'avait invité à venir chez lui travailler sur l'anguille électrique (Fig. 4). Je passais sept mois passionnants dans son laboratoire, à l'Université Columbia College of Physicians and Surgeons à New-York. La transition de la biochimie à l'électrophysiologie fut brutale. La décharge électrique du gymnote est produite par un organe électrique composé de millions de cellules géantes, ou électroplaques. Il ne s'agissait plus d'étudier une réponse enzymatique, mais de mesurer une réponse électrique à un agent chimique (l'acétylcholine, la nicotine ou le curare...). En même temps, l'enjeu était de découvrir ce qui en était le récepteur. On savait que le neuro-médiateur était l'acétylcholine, mais sa cible

était considérée comme insaisissable. Le mystère était grand !

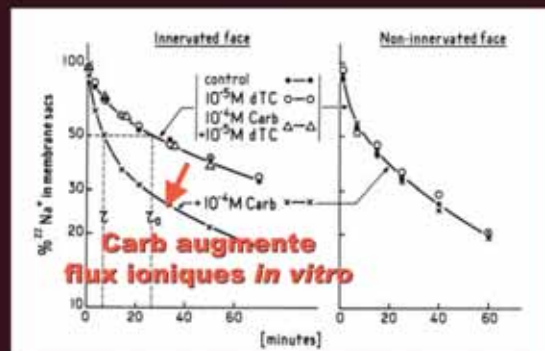
J'apprenais donc, avec un collaborateur de David Nachmansohn, Thomas Podleski, à disséquer l'électroplaque de mes propres mains et à enregistrer sa réponse électrique. Mon premier travail consista à étudier l'effet d'une molécule qui ressemblait à la nicotine, mais qui se fixait irréversiblement sur le récepteur par un groupe réactif : un marqueur d'affinité. Je l'essayais sur l'électroplaque, et je montrais que, effectivement, l'on avait affaire à un bloquant irréversible de la réponse.

Je rentrai en France en Octobre 1967 avec dans mes bagages le poisson électrique. L'*Electrophorus electricus* fit une entrée remarquée à l'Institut Pasteur, où l'on travaillait principalement (encore aujourd'hui) sur les bactéries et les virus ! Chacun venait voir dans notre aquarium ce curieux poisson dont chaque matin on décou-

paît une tranche avec laquelle on disséquait les électroplaques isolées. L'électroplaque apportait les données pharmacologique *in vivo*. L'organe électrique offrait un système particulièrement adéquat pour aborder la chimie de la synapse. Analogue à une culture de bactéries, il est extrêmement riche en synapses (environ un milliard de synapses par kilogramme d'organe électrique) et ces synapses cholinergiques sont toutes identiques entre elles. L'organe électrique constituait donc un système très approprié pour nous et je décidais, avec Maurice Israël, de fractionner l'organe électrique. Je constatais que les fragments de membrane isolés se refermaient sur eux-mêmes, formaient des vésicules closes. Il m'est alors venu l'idée que l'on pouvait désormais se passer de l'électrophysiologie et mesurer la réponse au neurotransmetteur en suivant le flux d'ions radioactifs à travers ces membranes. Eh bien, cela a fonctionné ! La carbamylcholine (qui



Changeux, Gautron, Israel & Podleski 1969
EM J Cartaud



Kasai & Changeux 1970

Fig 5 : La réponse *in vitro* à un agent chimique. Les fragments de membranes d'électroplaque forment des vésicules closes (gauche). Les microsacs répondent à l'ACH *in vitro* par augmentation de flux ionique (droite).

est un analogue de l'acétylcholine) augmente le flux ionique *in vitro* en l'absence de source d'énergie autre que le changement de concentration de ligand (Fig. 5). Le phénomène que je venais de découvrir ressemblait à la régulation que l'on pouvait obtenir *in vitro* avec un enzyme régulateur bactérien. On était sans doute en présence d'un mécanisme allostérique...

Restait à isoler la protéine réceptrice engagée dans cette réponse !

Pour l'identifier, j'eus recours à un ligand extrêmement spécifique du récepteur. Un éminent biologiste de Formose, Chen Yuan Lee, venait d'isoler la bungarotoxine dans le venin d'un serpent, le bungare; cette toxine bloquait la jonction nerf-muscle squelettique avec une très haute affinité et de manière

quasi irréversible, entraînant la paralysie et la mort.

La démonstration s'est faite en trois étapes : 1. la toxine bloque l'effet de l'acétylcholine sur l'électroplaque *in vivo*; 2. elle inhibe la réponse des microsacs *in vitro* ; 3. elle déplace la liaison d'un ligand cholinergique radioactif, le décaméthonium, sur une protéine solubilisée à partir des fragments de membranes. Cette protéine particulière se caractérise par le fait qu'elle lie l'acétylcholine et la bungarotoxine de manière exclusive. Elle est distincte de l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine: l'acétylcholinestérase.

Jacques Monod est mis au courant. Il trouve le résultat passionnant et transmet notre article à l'Académie des sciences américaine. A la parution de l'article, David Nachman-

sohn m'écrit : « Je suis très excité par votre grand succès avec le récepteur, en utilisant l'alphabungarotoxine. Je viens de lire votre publication dans le PNAS (*Proceedings of National Academy of Sciences*), c'est vraiment magnifique, mes félicitations les plus chaleureuses ! Cette fois, vos expériences me semblent tout à fait concluantes, vous avez réussi à isoler la protéine du récepteur. C'est une très grande joie pour moi aussi, je suis très fier de vous, plus que jamais si c'est possible. Car les autres marqueurs d'affinité n'étaient pas aussi spécifiques, votre succès ouvre un nouveau chapitre de la neurobiologie moléculaire ».

Après 35 ans ce nouveau chapitre est encore loin de se refermer.

Une autre étape symboliquement importante fut l'observation, en mi-

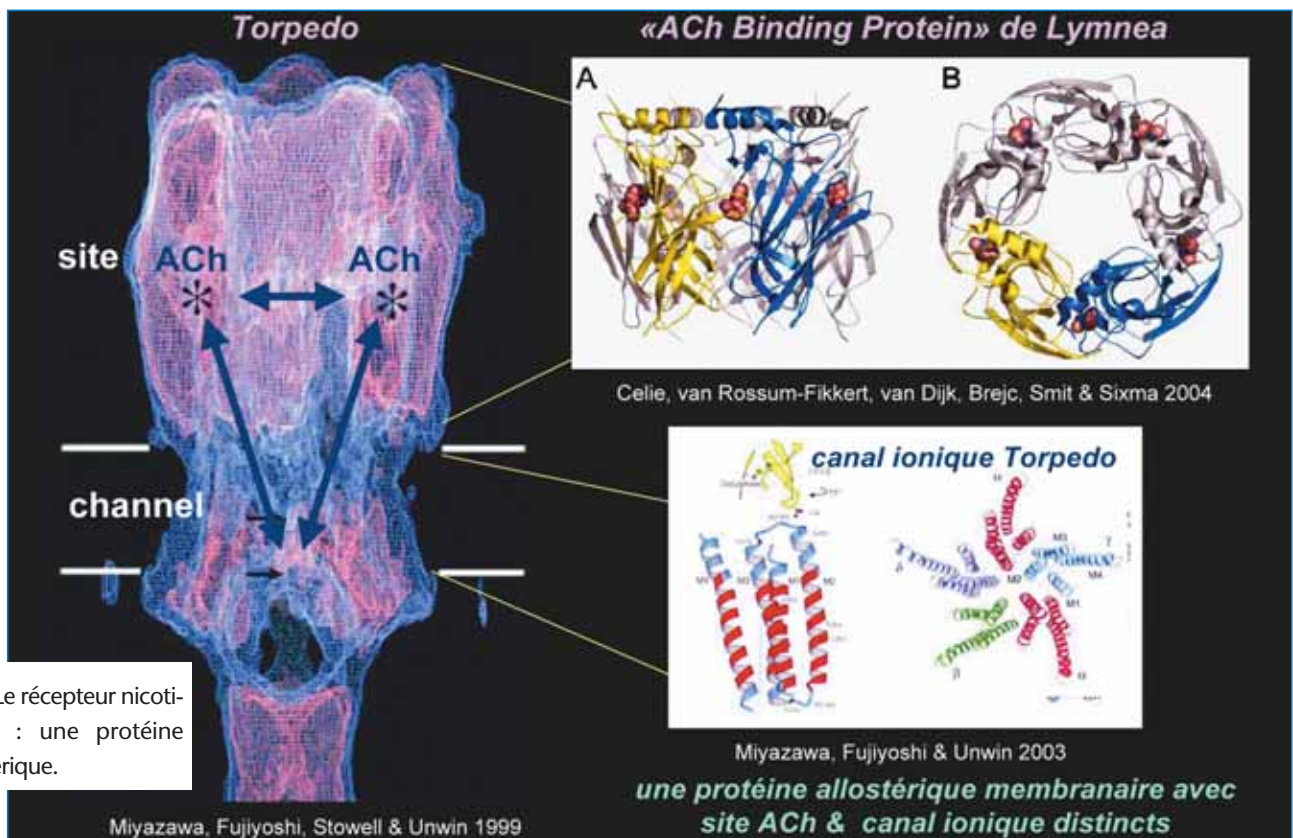


Fig 6 Le récepteur nicotinique : une protéine allostérique.

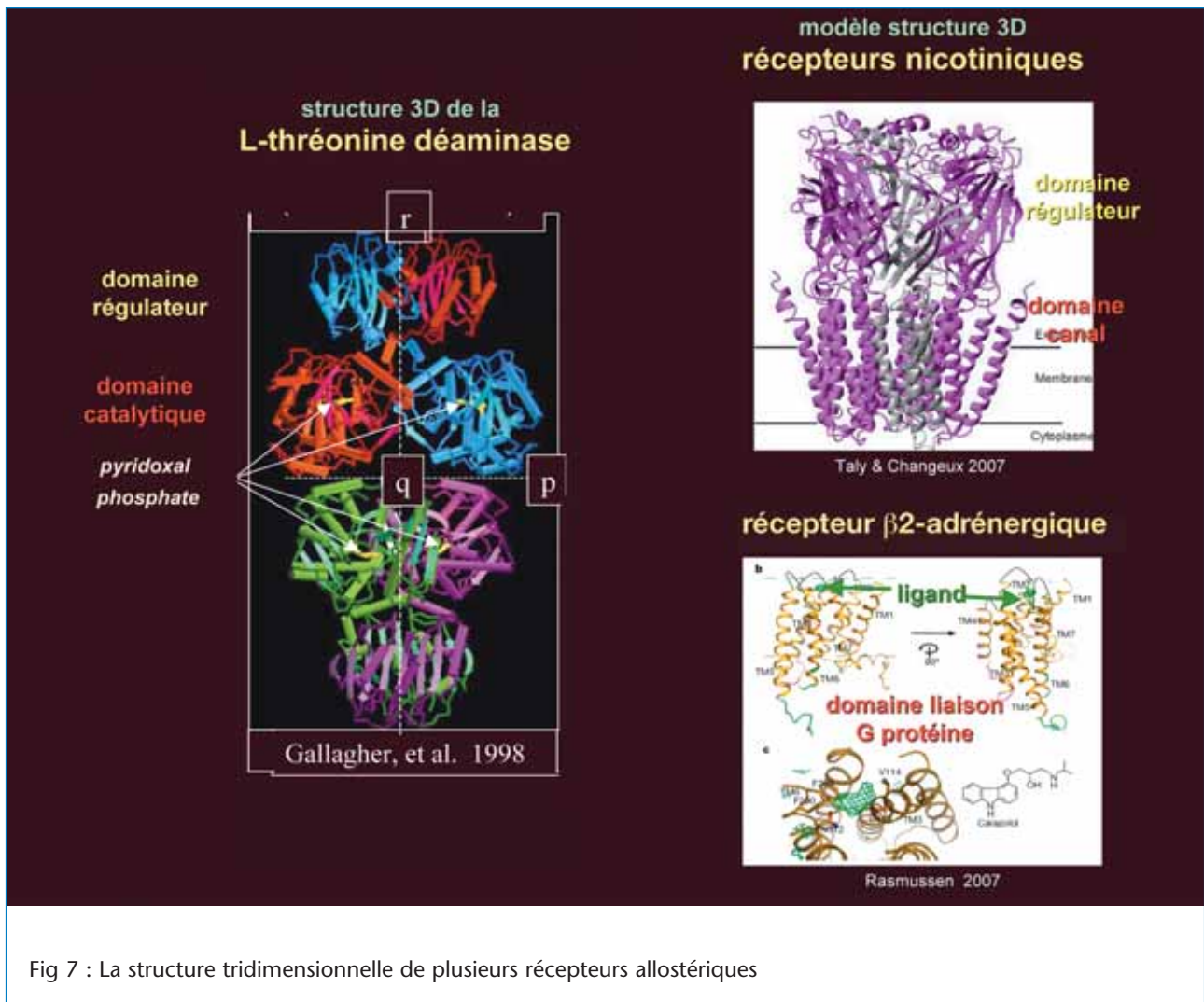


Fig 7 : La structure tridimensionnelle de plusieurs récepteurs allostériques

croscopie électronique, de la structure de la protéine réceptrice purifiée à partir de l'organe électrique d'*Electrophorus*. Elle apparaissait comme une rosette d'environ 90 angströms de diamètre avec une dépression centrale (Fig. 6)...

La protéine membranaire est effectivement un oligomère, mais composé de 5 sous-unités allongées formant une sorte de faisceau transmembranaire. Le domaine synaptique porte les sites récepteurs de l'acétylcholine, à la frontière entre sous-unités. Le domaine membranaire contient le canal ionique qui

s'ouvre lorsque l'acétylcholine se fixe sur les sites récepteurs. La distance entre le canal ionique et les sites récepteurs est de l'ordre de 30 à 50 angströms. Or, c'est également la distance que l'on trouve entre hèmes fixant l'oxygène dans le cas de la molécule d'hémoglobine. On a donc bien affaire à une *authentique protéine allostérique* membranaire, avec des sites *topographiquement distincts* pour l'acétylcholine et pour le canal ionique.

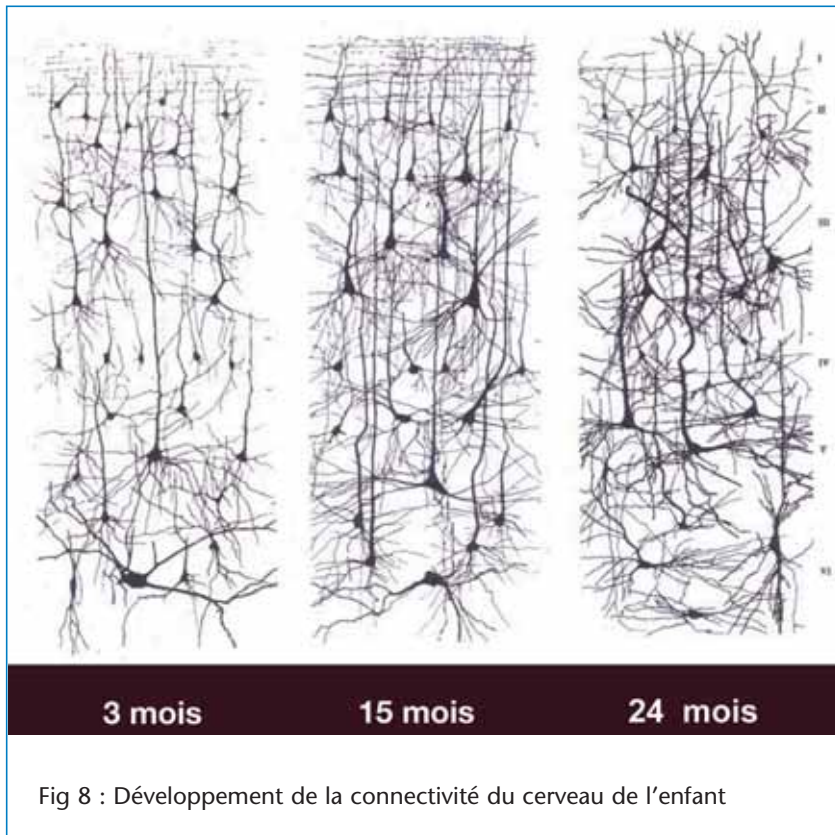
Le changement conformationnel qui assure le couplage entre site et

canal a pu être approché de deux manières complémentaires :

- par dynamique moléculaire avec Antoine Taly³
- par cristallographie d'un homologue bactérien avec Pierre-Jean Corringer...

Les deux modèles suggèrent qu'une torsion quaternaire de la molécule intervient dans l'ouverture et la fermeture du canal (Fig.7).

Ces données rappellent les données structurales obtenues il y a bien des



années avec des protéines allostériques globulaires. De manière très générale, elles sont en accord avec l'idée d'un mécanisme allostérique dans la transduction du signal membranaire...comme je le suggérais dès 1964! Ce mécanisme présente un caractère de grande généralité. On tient peut-être là une clé d'explication des mécanismes de régulation à l'œuvre depuis la bactérie jusqu'à notre système nerveux central.

Epigénèse : l'empreinte de l'environnement

En parallèle à ce travail sur les mécanismes élémentaires des récepteurs, je rêvais d'avancer vers des niveaux d'organisation plus élevés du cerveau. Nous sommes à la fin des années 60. J'avais lu, évidemment, *Le hasard et la nécessité*.

Mais je restais un peu critique de la vision très innéiste de Jacques Monod du développement de l'organisation cérébrale : vision qui, selon moi, ne laissait pas assez de place à l'empreinte culturelle. Je pensais, à la lumière des expériences de Hubel et Wiesel, que l'environnement pouvait introduire sa marque dans le réseau neuronal. Il ne fallait pas oublier que 50% de la connectivité de notre cerveau se développe après la naissance (Fig. 8).

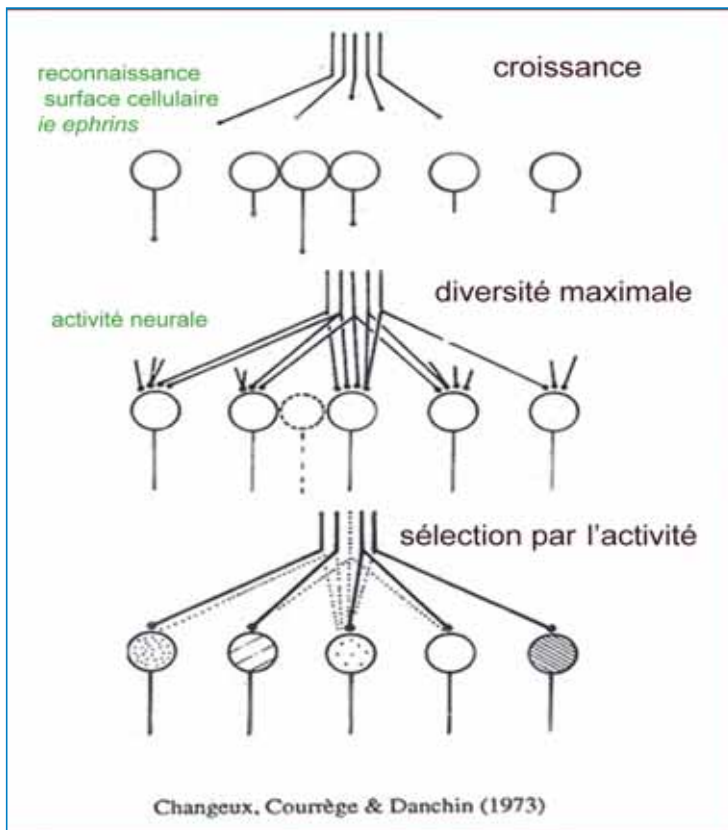
A l'occasion d'une rencontre avec Edgar Morin sur *Le cerveau et l'évènement*, je proposais qu'un processus de sélection « darwinien » pouvait avoir lieu au cours du développement du réseau synaptique dans le cerveau du nouveau-né. Le cerveau pouvait connaître des phases successives emboîtées d'exubérance connexionnelle suivie de sélection

par l'activité. Antoine Danchin, Philippe Courrège et moi-même avons tenté de décrire cette évolution par un modèle mathématique. Une enveloppe génétique définit les voies et des cibles principales d'axones en croissance. Puis une mise au point se fait dans le réseau, par élimination de connexions. L'activité à la fois spontanée et reçue du monde extérieur intervient dans cette sélection. Ce mécanisme associe épigénèse darwinienne et stockage d'information dans le réseau neuronal en développement (Fig. 9).

Cette thèse contredisait l'idée lamarckienne selon laquelle plus on stimule, plus on forme de synapses : « La fonction crée l'organe » ! Notre thèse était exactement l'inverse : plus on stimule, plus on élimine de synapses pour spécifier le réseau nerveux en développement. Comme je l'écrivais dans *l'Homme neuronal*, « apprendre c'est éliminer ».

Avec Jean-Pierre Bourgeois et Pierre Benoit, nous pouvions montrer, avec la jonction musculaire, qu'à un stade critique du développement, la paralysie peut accroître le nombre de connexions, tandis que la stimulation artificielle va, au contraire, accélérer l'élimination des connexions surnuméraires.

C'est aussi le cas avec le cortex visuel. Lorsque l'on bloque l'activité spontanée du système en développement par un inhibiteur du canal sodium, la tétrodothine, on stabilise plus de connexions que lorsque l'activité circule dans le réseau. Ces expériences s'accordent avec l'idée qu'à des étapes d'exubérance transitoire succèdent des phases d'éli-



exubérance transitoire des connexions synaptiques au sein d'une «ENVELOPPE GENETIQUE» propre à l'espèce

activité spontanée &/ou évoquée règle stabilisation/élimination des synapses

stockage d'information dans réseau neuronal en développement

Fig 9 : La stabilisation sélective des synapses

mination de synapses surnuméraires par l'activité. Dès lors, on conçoit comment l'environnement culturel et social du nouveau-né laisse son empreinte dans les réseaux de neurones en développement. C'est en particulier ce qui se produit lors de l'apprentissage des langages parlé et écrit chez l'enfant (Fig. 10).

La comparaison par imagerie cérébrale des cerveaux d'enfants illettré et alphabétisé révèle des différences frappantes. Chez l'enfant scolarisé, les voies de la lecture et de l'écriture se forment et s'interprètent en termes d'appropriation épigénétique de voies pré-existantes par la lecture et l'écriture. Des «circuits culturels» s'inscrivent dans notre cerveau au cours de l'expérience épigénétique postnatale. Ces données sont en accord avec la conception «darwinienne» épigé-

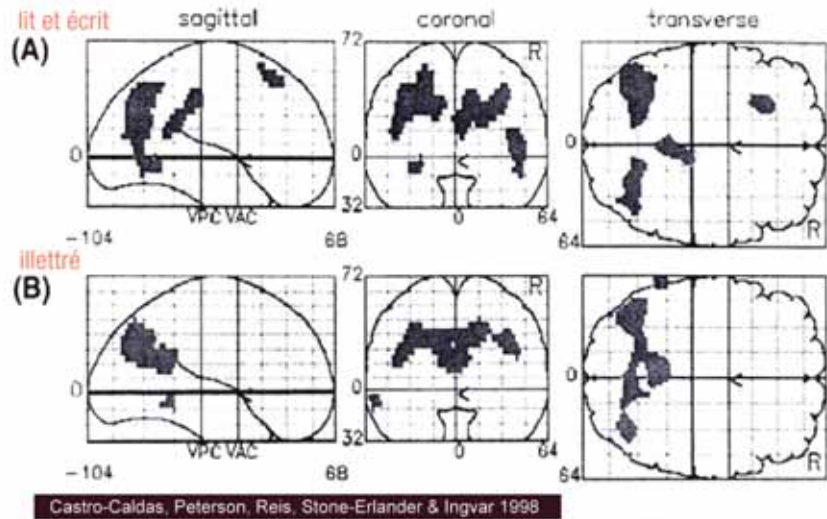
nétique de la mise en place de nos circuits de neurones.

La conscience, espace de travail neuronal

Il me reste à débattre avec vous de l'accès à la conscience et de l'espace de travail neuronal conscient. Dès 1986, j'abordais dans mon enseignement annuel au Collège de France des thèmes généraux qui ne portaient plus directement sur la recherche effectuée dans mon laboratoire, comme le récepteur de l'acétylcholine, la synapse ou son développement, et que je n'avais que brièvement examinés dans *l'Homme neuronal*. Le moment me paraissait venu d'aborder plus à fond les bases neurales des fonctions cognitives. J'en faisais part à Jacques Mehler qui me présentait son jeune élève

Stanislas Dehaene, avec qui je décidais de mener un travail de réflexion théorique qui se poursuit aujourd'hui. L'objectif était d'explorer la littérature récente sur la mise en relation des fonctions supérieures du cerveau avec son organisation neurale. Mon but ultime était la compréhension des bases neurales de nos activités conscientes... de notre pensée réflexive?

En premier lieu, il fallait s'entendre sur une définition de la conscience! Contrairement aux philosophes ou aux théologiens, les neurobiologistes peuvent s'entendre en adoptant une définition simplifiée. La conscience sera définie comme un «espace subjectif», un «milieu interne», un «espace de travail global» (Baars, 1998), où les actions sont remplacées par des simula-



lecture et écriture comme appropriation épigénétique de circuits en développement
 « circuits neuro-culturels » inscrits dans le cerveau

Fig 10 : Appropriation culturelle de circuits en développement

tions, plans, buts et suivis d'action - par exemple, vous êtes conscients qu'il y a une rue à côté d'ici, vous pouvez vous représenter ce qui va s'y passer dans les minutes qui viennent: des voitures y passent, vous allez bientôt sortir de cette salle en passant dans cette rue... Ces simulations et plans sont évalués - par exemple, vous pouvez vous demander s'il est plus intéressant de quitter cette salle tout de suite, ou d'ici un quart d'heure quand j'aurai terminé... au sein de l'espace conscient d'une manière globale, avec référence au monde extérieur, au soi et aux mémoires personnelles, aux règles internalisées et aux conventions sociales. La prise de conscience se fait avec temporalité et réverbération sur le soi de sa propre expérience. Il s'agit d'un acte délibéré, sur lequel je peux me juger et être jugé. Ce « milieu interne » est un espace global qui intègre les divers types de signaux reçus du monde extérieur et ceux venant de notre

propre monde intérieur, de l'activité spontanée de notre cerveau.

Notre idée de base a été de construire un modèle théorique qui se fonde sur une architecture neuronale minimale mais réaliste, qui suggère une relation causale entre un comportement spécifique (ou un processus mental subjectif) et une distribution de signaux circulant dans cette architecture neuronale ; de mettre en correspondance un traitement *subjectif* par ce réseau et une activité neurale *objective* que l'on puisse mesurer ; enfin de réaliser une expérience qui mette à l'épreuve les prédictions du modèle. Ce « bricolage » de modèles neuro-naux est réalisé dans le but de représenter processus conscient et non conscient, sachant que nous sommes encore très loin d'une description exhaustive de la réalité.

Pour construire ce modèle, une première distinction doit être faite entre :

- les états de conscience (être endormi ou éveillé, anesthésié, dans le coma, subir une crise d'épilepsie, éprouver un orgasme...), ces « états de conscience » sont sous le contrôle de réseaux de neurones ascendants définis.
- et le contenu de l'expérience subjective : l'un des traits caractéristiques de l'activité consciente est que l'on peut « rapporter » le contenu de cette expérience consciente - vous pourrez dire un ami que vous rencontrerez dans la rue en sortant de cette salle: « J'ai assisté à une conférence où Changeux nous a parlé de la conscience ».

Alors, sur quelles bases construire un modèle neuronal de l'accès d'une représentation à la conscience ? L'hypothèse simple que nous avons proposée repose sur l'ana-

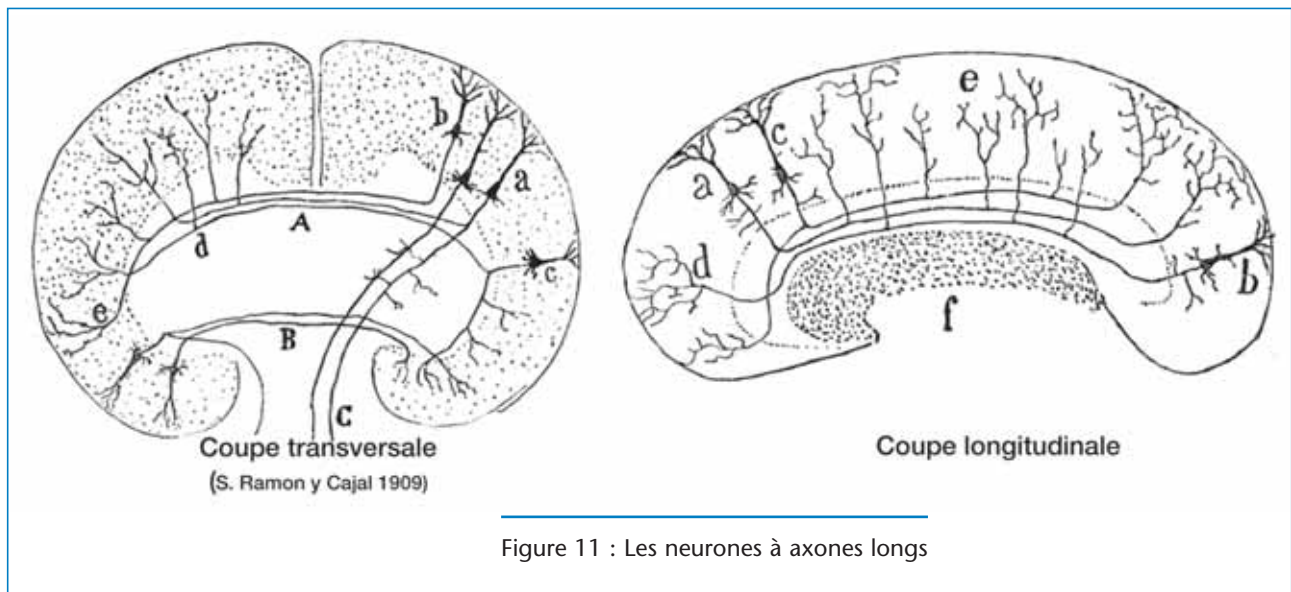


Figure 11 : Les neurones à axones longs

tomie. Elle se fonde d'abord sur la distinction entre : un ensemble de processeurs « verticaux » au fonctionnement automatique et non conscient, engagés dans des fonctions spécifiques (vision, audition, attention, évaluation, etc) ; et un réseau « horizontal » de neurones corticaux à axones longs qui contribue à l'intégration de ces multiples activités dans un espace de travail commun. Ces neurones à axones longs ont été observés il y a plus d'un siècle par Ramon y Cajal dans le cortex cérébral des mammifères et de l'homme en particulier. Ils établissent des liens à grande distance, par exemple, entre la partie frontale et la partie occipitale de notre cortex cérébral, ou même d'un hémisphère à l'autre en passant par le corps callosus (Fig. 11).

Ces neurones composent un réseau horizontal cortical qui va assurer une intégration globale de signaux venant de territoires spécialisés du cortex cérébral et se projetant vers d'autres territoires du cortex cérébral. On observe que ces neurones

à axones longs sont particulièrement abondants dans le cortex préfrontal, lequel accroît de surface de manière explosive du singe à l'homme. De même, si l'on compare un cerveau de rat à un cerveau d'homme, on observe chez l'homme une proportion considérablement plus élevée de substance blanche (les axones longs myélinisés) par rapport à la substance grise. Le graphique de droite de la figure 12 illustre l'évolution relative de la substance blanche, des insectivores, qui sont des mammifères primitifs, jusqu'au singe et à l'*Homo sapiens*. Cet accroissement de la substance blanche, c'est-à-dire de la connectivité à longue distance, marque une véritable divergence entre l'homme et les autres espèces, ce qui conforte l'idée d'une correspondance entre la connectivité à longue distance et l'« espace de travail conscient ».

Le modèle a été exprimé sous forme mathématique dans un travail publié en 1998 par Stanislas Dehaene, Michel Kerszberg et moi-même :

S. Dehaene, M. Kerszberg, J.-P. Changeux, *A Neuronal Model of a Global Workspace in Effortful Cognitive Tasks. Proc. Natl. Acad. Sc. USA, 1995, 14529-34 (1998) (Fig.13).*

Le modèle distingue deux espaces computationnels :

- l'espace des processeurs spécialisés (visuels, moteurs, d'évaluation, mémoire à long terme...), qui sont automatiques, « encapsulés », non conscients ;
- et l'espace de travail global, où des neurones à axones longs redistribuent des signaux aux multiples territoires intervenant dans l'expérience subjective d'être conscient, ou de programmer une action et de rapporter cette expérience consciente.

Comment peut-on le mettre à l'épreuve ce modèle neuro-computationnel minimal ?

Je citerai d'abord, une expérience de lectures consciente et non consciente réalisée par Stanislas Dehaene et son groupe (Fig. 14).

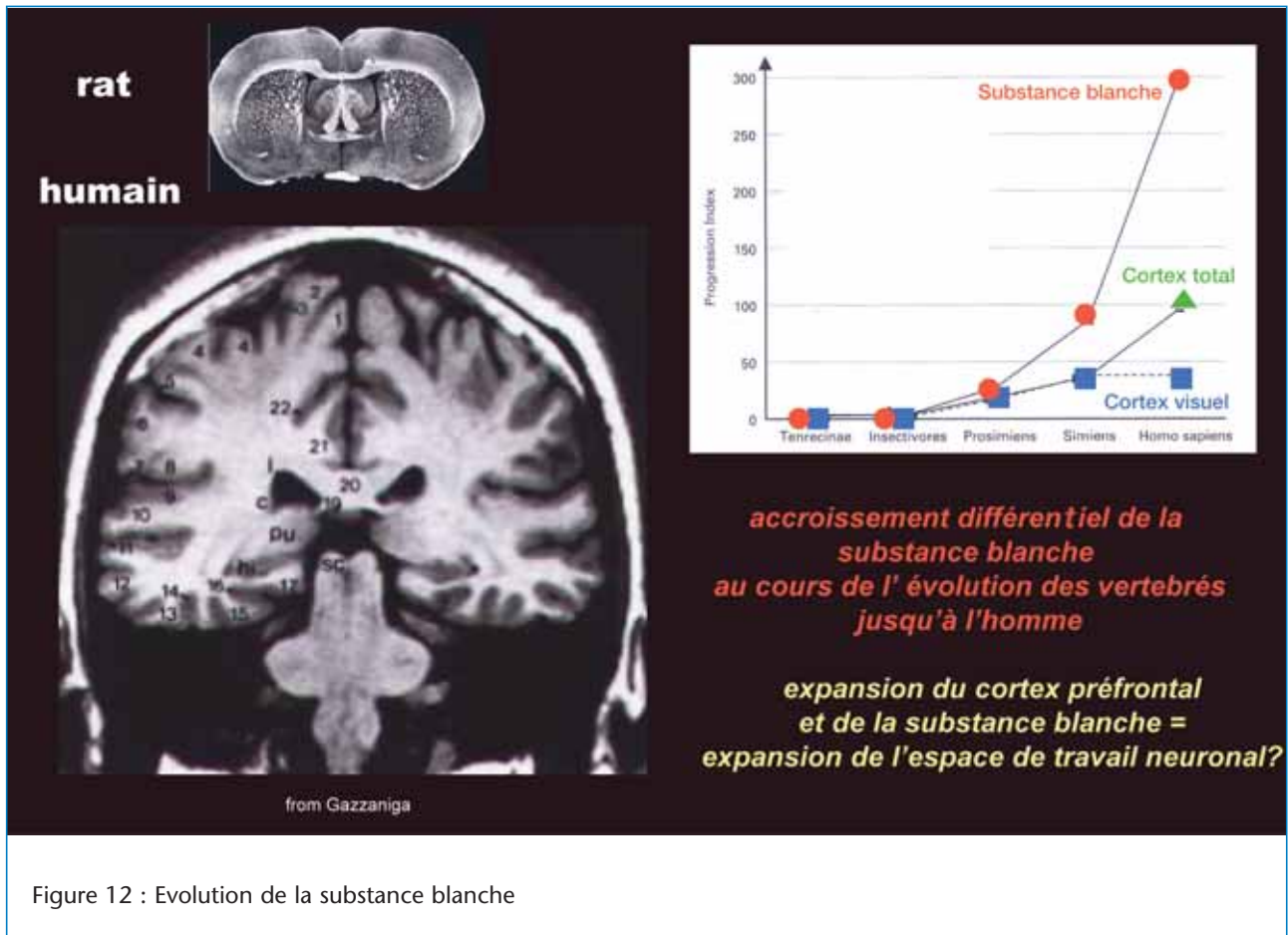


Figure 12 : Evolution de la substance blanche

On présente au sujet une série de diapositives où le mot « lion » est séparé par des blancs ; et une autre succession, où le mot « note » est encadré par des masques. Dans le premier cas, lorsqu'on demande au sujet s'il a vu quelque chose, il répond par l'affirmative. Il peut rapporter l'expérience subjective d'avoir vu le mot « lion ». Dans l'autre cas, il ne rapporte rien : il n'a rien vu, dit-il. Mais si on lui demande ensuite de faire une expérience de choix, « d'amorçage », il devient évident que le mot « note » a été traité par le cerveau du sujet, mais de manière non consciente. L'imagerie cérébrale par résonance magnétique révèle une mobilisation importante du cortex préfrontal dans le cas du traitement

conscient, alors qu'elle reste très modeste dans le cas du traitement non conscient. Ce résultat est évidemment en faveur du modèle de l'espace de travail conscient.

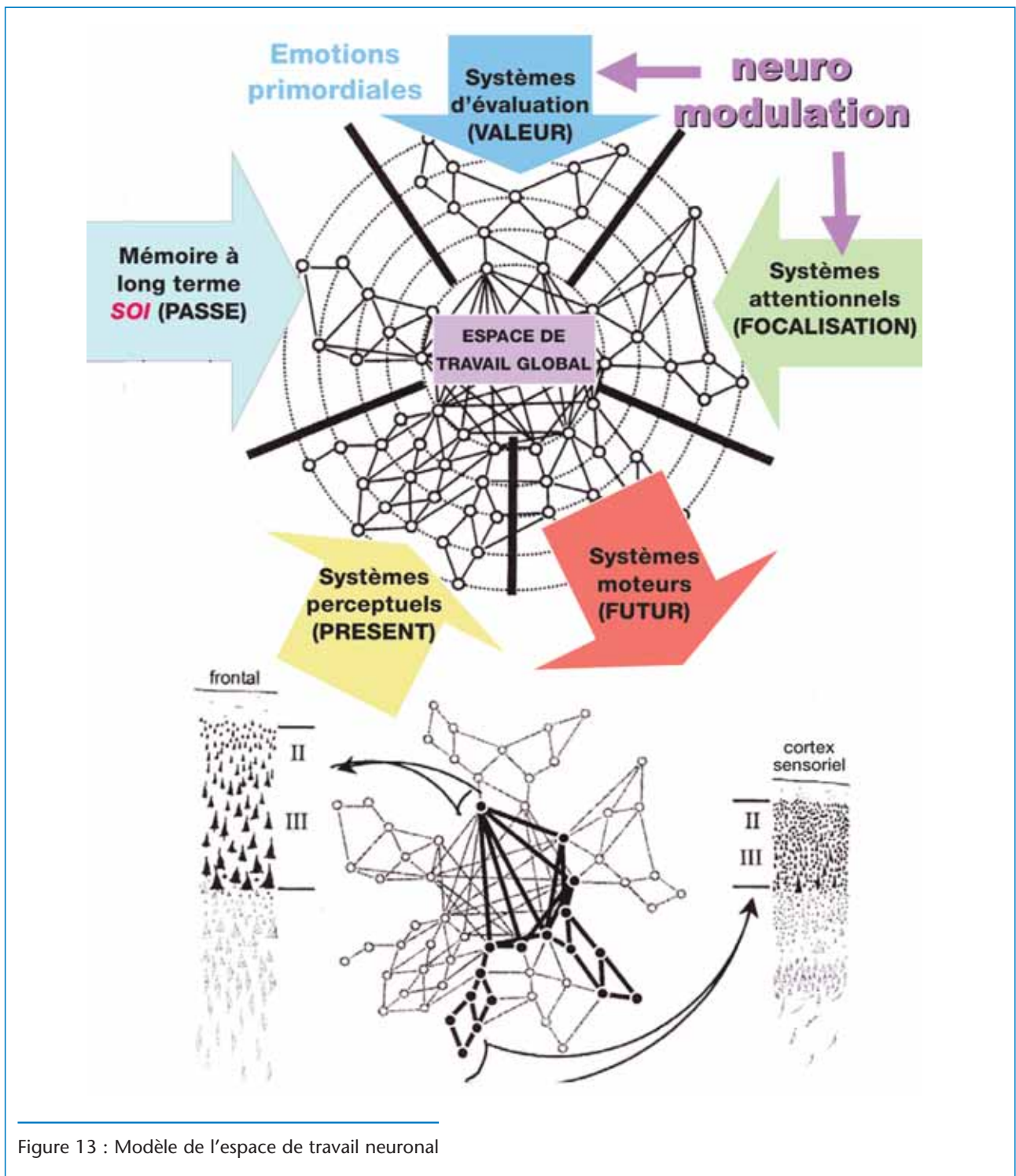
Dans un autre type d'expérience, on enregistre par électroencéphalographie l'activité électrique corticale lors du traitement conscient et du traitement non conscient. On constate des différences significatives entre les deux types de mesure, au niveau du cortex frontal, mais pas du cortex temporal. Dans le cas du traitement conscient, une réponse de tout ou rien, une sorte d'« ignition » des ondes électriques s'enregistre à ce niveau avec un délai de 200 à 300 millisecondes, ce qui est long à

l'échelle cérébrale ! Il existe, là encore, une relation avec la présence des neurones à axones longs, particulièrement abondants dans le cortex préfrontal (Fig. 15).

Enfin, les résultats de ces expériences dites de masquage peuvent être simulés sur ordinateur à partir d'un modèle dérivé du modèle initial de Dehaene, Kerszberg et Changeux. On note un accord remarquable entre les données expérimentales et les données de modélisation.

Récepteur nicotinique et accès à la conscience

Je terminerai avec quelques expériences qui constituent une pre-



mière tentative de mise à l'épreuve de notre modèle chez l'animal. Catherine Vidal démontrait en 1989, à l'aide d'enregistrements électro-physiologiques sur coupe

de cerveau, l'existence de récepteurs nicotiques dans le cortex préfrontal. Les souris génétiquement modifiées, chez lesquelles les gènes codant pour le récep-

teur de haute affinité nicotinique (unités alpha 4-/- ou bêta 2-/-) ont été invalidées, survivent fort bien. Toutefois certains comportements cognitifs sont altérés : la

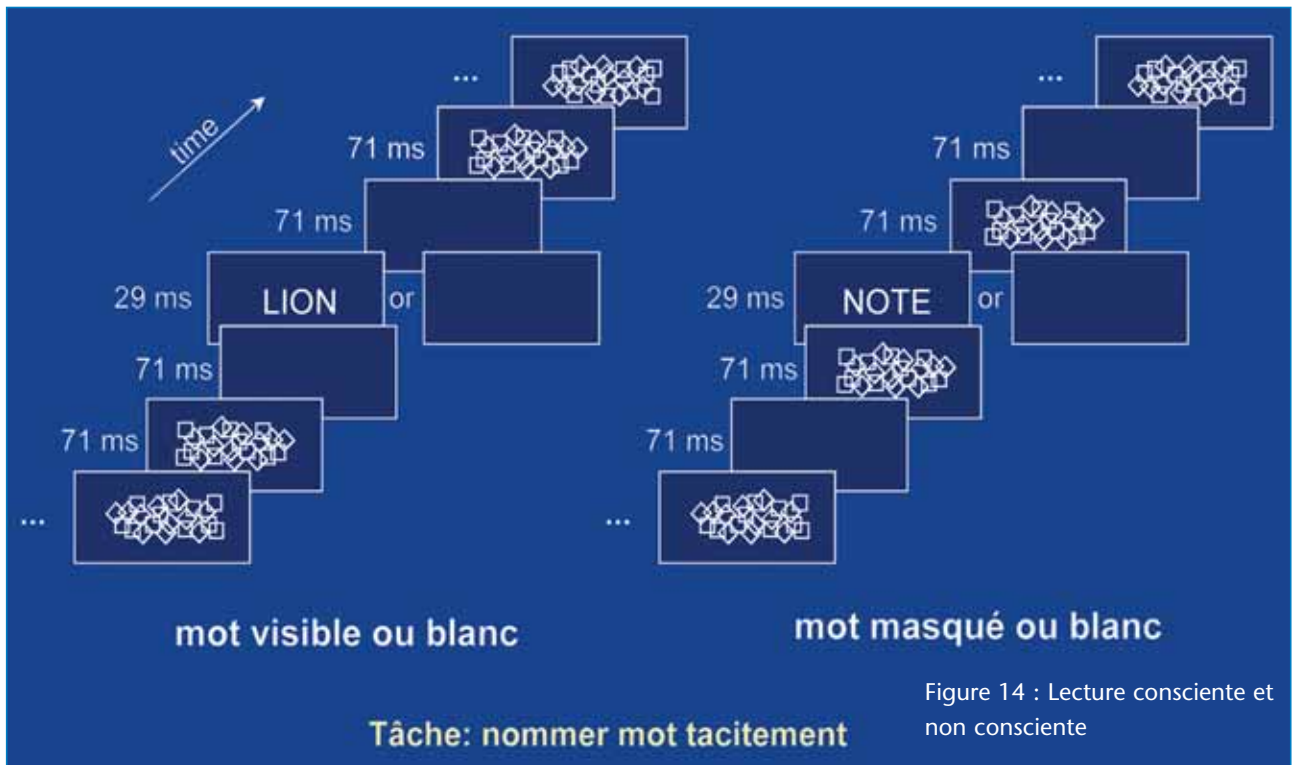


Figure 14 : Lecture consciente et non consciente

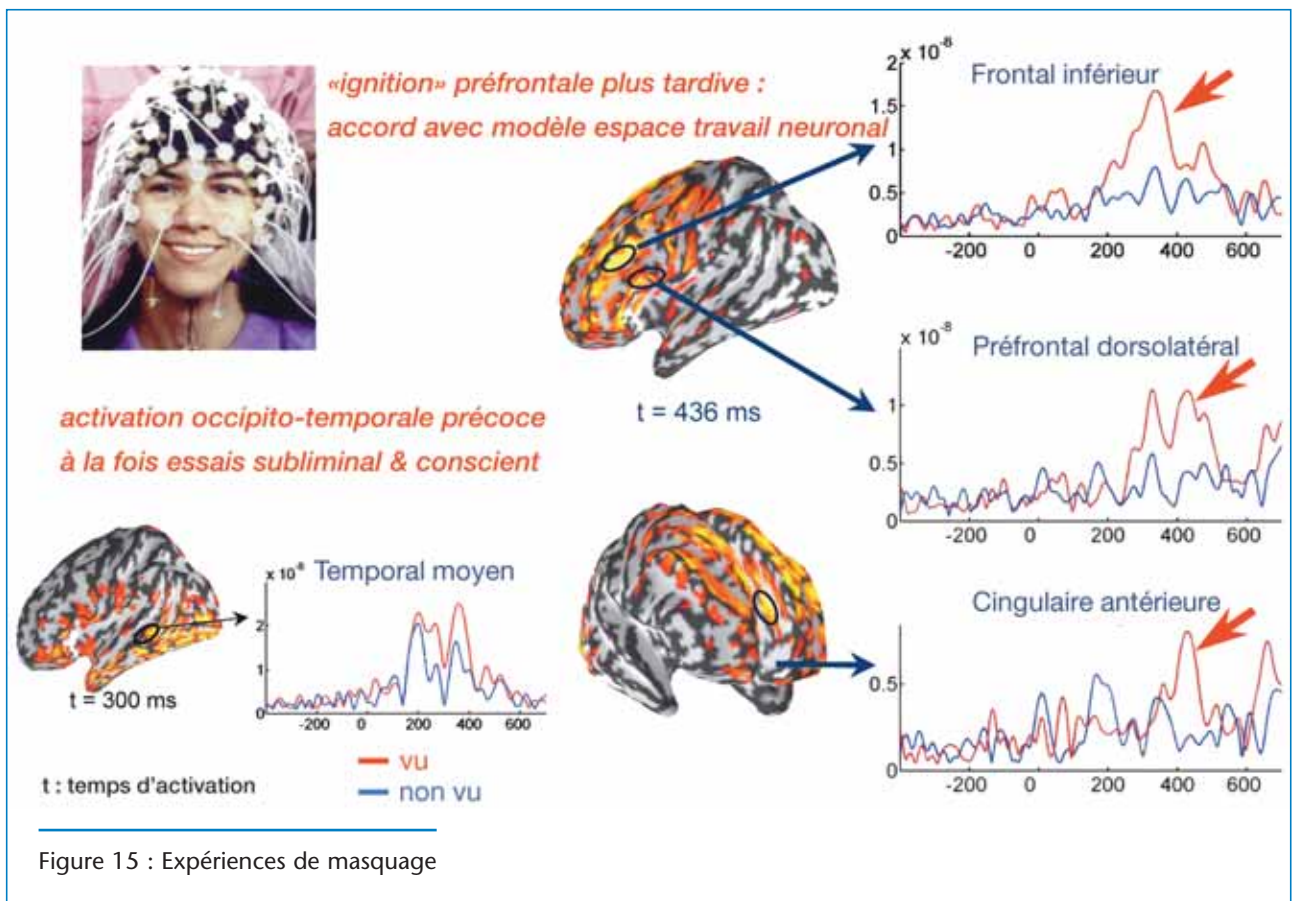


Figure 15 : Expériences de masquage

souris mutante a perdu le comportement d'« exploration » comparée à la souris sauvage. Par contre, la « navigation », déplacement automatique qui ne dépend pas du cortex frontal, est conservée. Il y a altération sélective d'un comportement « cognitif » chez la souris. Peut-on étendre à la souris le modèle de la conscience ? Si on élimine le récepteur nicotinique, altère-t-on l'accès à l'espace de travail neuronal ? La question est posée.

Lorsque l'on fait subir à un adulte ou un nouveau-né, durant le sommeil, un choc hypoxique (c'est-à-dire on élimine l'oxygène de l'air et on le remplace par de l'azote... on l'asphyxie momentanément) le sujet se réveille brutalement et se met à respirer vigoureusement : c'est une sorte de réflexe de survie : le choc hypoxique contrôle l'éveil. Dans une expérience faite avec Hugo Lagercrantz du Karolinska Institute de Stockholm, il a été montré que ce réflexe est atténué chez la souris invalidée pour le gène bêta 2 -/- . De même lorsque une souris gestante est exposée à la nicotine chronique (comme une femme enceinte fumant des cigarettes), le contenu en récepteur de haute affinité décroît chez les souriceaux nouveaux-nés et ce réflexe est atténué. Nous pensons qu'il s'agit là d'un modèle de la mort subite du nourrisson, dont l'occurrence est accrue chez les femmes enceintes qui fument.

Cette difficulté du réveil atteste-t-elle d'un contrôle de l'accès au champ de conscience par le récepteur nicotinique ?

Dans ces dernières expériences,

notre objet de recherche n'est pas le contenu de la conscience : mais l'état de conscience, qui serait sous le contrôle du récepteur nicotinique.

Les récepteurs nicotiniques cérébraux sont la cible de nombreux agents pharmacologiques, qu'ils soient orthostériques ou allostériques, développés par les sociétés pharmaceutiques. Ces agents nicotiniques ont été mis au point pour lutter contre les troubles du système nerveux d'une gravité extrême, observés dans des pathologies comme la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, ou la schizophrénie. Il faut espérer que ces recherches vont conduire à des nouvelles découvertes sur le plan de la thérapeutique....

Il reste encore beaucoup à faire pour comprendre notre cerveau !

Pour terminer, je tiens à exprimer mes remerciements, d'abord à mes premiers maîtres : Jean Bathellier, au Lycée Montaigne ; Claude Delamare-Deboutteville qui m'a donné accès au laboratoire Arago de Banyuls lorsque j'étais jeune étudiant ; Jacques Monod qui me fit entrer à l'Institut Pasteur ; David Nachmansohn de l'Université Columbia. Ensuite à tous ceux qui ont soutenu mes recherches comme Pierre Aigrain et François Morel, à la DGRST, qui a financé mes premiers travaux ; Jacques Demaille et Claude Paoletti en particulier qui m'ont donné le privilège de diriger une unité du CNRS.

Et puis à tous mes collaborateurs et collègues, anciens et actuels, et à des amis qui se sont joints à eux au mois de septembre l'année dernière.

Questions du public

Dans le cerveau, des récepteurs de trois milliards d'années

« En lisant les articles sur le récepteur de l'acétylcholine, j'ai été frappée par le fait que ces motifs moléculaires comportent une partie qui est formée de feuillet polypeptidiques, où se fixe le ligand, et une partie membranaire, qui a la fameuse structure pentamérique hélicoïdale. Or, cette architecture complexe s'observe déjà chez les procaryotes. Cela vous suggère-t-il quelque chose ? »

J.-P. Changeux

C'est Pierre-Jean Corringer qui a fait cette démonstration, dans mon laboratoire, à partir de données purement génomiques sur des bactéries très archaïques. Il a montré que certaines de ces bactéries exprimaient un récepteur très voisin du récepteur de l'acétylcholine. Il a même réussi à le cristalliser. A Strasbourg, Antoine Triller, avec qui je collabore depuis plusieurs années, a même réussi à arrimer *in silico* des antagonistes du récepteur nicotinique sur le récepteur bactérien. Et cela marche !

Il est remarquable que nous ayons donc dans notre cerveau des molécules vieilles de 3 à 4 milliards d'années et dont les détails de la structure tridimensionnelle se trouvent déjà présents chez les procaryotes. Une telle conservation de structure s'observe également avec d'autres protéines. Le récepteur bactérien n'est évidemment pas un récepteur de neuro-transmetteurs : il répond aux protons, à un changement de pH, par l'ouverture d'un canal ionique très semblable à celui

du récepteur nicotinique. Comme l'a écrit François Jacob, l'évolution se fait par «bricolage» à partir de structures plus simples. Ce qui a été acquis chez les bactéries se maintient et se perpétue au niveau génétique chez l'Homo sapiens. A partir de cette information stockée dans le génome, d'autres traits sont apparus : le neurone, la capacité de créer les réseaux, de constituer un espace de travail conscient, etc... Ainsi a pu se développer la complexité de notre cerveau.

Inconscient, hypnose, hallucinations

«A-t-on trouvé la localisation de l'inconscient dans le cerveau ?»

J.-P. Changeux

Nos activités conscientes ne constituent qu'une part relativement modeste de l'activité de notre cerveau. On estime à seulement 5-10% la fraction de l'énergie totale consommée par le cerveau par ces activités conscientes. Le reste est utilisé par des activités non conscientes. Je n'ai pas utilisé le terme «inconscient» car il est trop connoté, à cause de Freud notamment. Mais pour moi, l'essentiel de l'activité du cerveau est non consciente. Quand je dors, mon cerveau est non conscient et il est néanmoins très actif. Des tests cognitifs fort élégants, comme les tests de masquage, ont été utilisés par Stanislas Dehaene pour révéler la différence entre les territoires mobilisés par activités consciente et non consciente. Comme je l'ai dit, l'activité consciente active principalement, mais pas exclusivement, le cortex frontal.

«Ma question porte sur l'hypnose. Des scientifiques-Canadiens, Australiens, Japonais,..., mais aussi Michel Jovet en France-continuent à travailler sur ce sujet. Vous-même, que pensez-vous de l'hypnose ?»

J.-P. Changeux

Nous avons utilisé d'autres paradigmes, beaucoup plus simples et faciles à utiliser que l'hypnose. Autant choisir des méthodes expérimentales qui donnent des réponses les moins ambiguës possible...

«La stimulation à la nicotine, je crois, est associée aux états d'hallucination. Est-ce un éveil ?»

J.-P. Changeux

Le récepteur de la nicotine est associé à l'éveil. Il y a libération accrue d'acétylcholine dans le cerveau au moment de l'éveil et au moment du sommeil paradoxal. Dans les deux cas, une activation des récepteurs nicotiniques a lieu. Mais d'autres récepteurs, dits muscariniques, jouent aussi un rôle très important, en particulier dans les hallucinations.

L'apprentissage du langage

«Dans les parcs, on rencontre ces aides maternelles qui se regroupent ensemble et qui parlent un français approximatif. Quand on sait que les enfants acquièrent l'aptitude au langage dans les toutes premières années, je me demande si cette influence ne va pas retentir sur leur possibilité d'acquisition de la langue par la suite ?».

J.-P. Changeux

C'est une question importante, qui devrait être étudiée, par le CNRS par exemple. C'est un fait que les premières années du développement de l'enfant est très sensible à l'environnement physique, social et culturel. Peut-être que les nouveaux modes de vie vont produire des adultes qui seront différents de ce que nous étions, nous, élevés par une mère affectueuse, qui consacrait sa vie à l'éducation de ses enfants... C'est thème de recherche qui demande une collaboration efficace entre neurosciences et sciences de l'Homme et de la société.

«Vous avez évoqué les différences entre les alphabétisés et les analphabètes, il y a ici un champ de coopération extrêmement fécond entre les spécialistes de l'homme et la société à travers l'apprentissage du langage. Vous-même, vous avez évoqué cette collaboration multidisciplinaire entre les mathématiciens et les neurophysiologistes».

J.-P. Changeux

Le drame de la science contemporaine est la spécialisation et l'enfermement disciplinaire, de même que le réflexe corporatiste. Cela peut paraître surprenant, mais les généticiens défendent la génétique, les neurophysiologistes la physiologie, etc ! C'est vrai que chaque discipline mérite d'être approfondie, que de nouvelles techniques méritent d'être développées ; mais au bénéfice de tous ! Il faudrait beaucoup plus d'échanges et c'est ce qui se fait d'ailleurs dans les laboratoires du CNRS.

« L'apprentissage des langues devrait être précoce. Ne pêche-t-on pas, en France, par un retard trop important ? ».

J.-P. Changeux

Bien sûr ! Malheureusement, les jeunes Français se singularisent dans les Congrès internationaux par un accent à la Maurice Chevalier poussé à l'extrême. Ils ont souvent d'énormes difficultés à s'exprimer. Les Japonais se sont trouvés dans une situation bien plus difficile que la nôtre, il y a 20 ou 30 ans, mais les nouvelles générations parlent l'anglais avec beaucoup d'élégance. Quand vous parlez à un Norvégien ou à un Finlandais, ils savent, dès l'école, que leur pays est petit, leur langue peu répandue. Pour eux, l'anglais n'est même pas une deuxième langue, c'est une langue obligatoire s'ils veulent simplement exister en dehors de leurs frontières. La France n'est pas un grand pays sur le plan démographique comme sur le plan de l'importance scientifique. Notre instinct de survie va faire en sorte que les français apprendront un peu mieux l'anglais sans l'avenir. Pourquoi pas faire passer un examen de passage en anglais pour les chercheurs à l'entrée au CNRS, ou même pour obtenir une thèse d'Etat !

La perception du Beau

« Pouvez-vous nous donner, en quelques mots, l'état de vos travaux sur la perception du Beau ? Travaillez-vous également sur ce sujet dans une optique de sciences cognitives ? »

J.-P. Changeux

Ce domaine n'est pas directement lié aux travaux expérimentaux du laboratoire mais plutôt à mon expérience de collectionneur et à mon enseignement au Collège de France. Prenons l'exemple des arts plastiques : nous possédons un système visuel qui nous permet de reconnaître des formes, d'identifier des couleurs, de reconnaître et de percevoir le mouvement. Nous parvenons grâce à lui à une reconstitution consciente d'un objet mobile, comme un train qui se déplace, une voiture qui bouge dans la rue.

Maintenant la question posée est : est-ce une œuvre d'art ? La réponse ne relève pas strictement de la neuroscience, mais il fait évidemment appel à nos fonctions cérébrales. Il n'existe pas une définition simple, mais une convergence de traits qui vont définir une œuvre d'art. Par exemple, l'originalité de l'œuvre ou sa composition : ce

qu'Alberti a appelé le *consensus partium*, la cohérence des parties au tout. La perception de la composition fait appel à la reconnaissance d'harmonies, de rythmes par notre cerveau. Parmi les multiples traits qui vont converger pour définir l'œuvre d'art, il y a aussi le message de l'artiste, qui manifeste sa propre vision du monde, qu'il va tenter de communiquer. C'est ce que Poussin appelle l'*exemplum*, que l'on retrouve pratiquement chez chaque artiste : chez Picasso, avec Guernica, il y a une protestation contre les violences de la guerre ; chez Serra, il y a, peut-être, une espèce de volonté d'indestructibilité de la Tour de Babel, création humaine qui résiste aux foudres divines, une sorte de manifeste d'existence de l'humanité ; et puis il y a chez Matisse, il l'a dit lui-même, le « bon fauteuil » « le calmant cérébral »...

1 Professeur au Collège de France, directeur du Laboratoire de neurobiologie moléculaire à l'Institut Pasteur

2 « Sur les propriétés allostériques de la L-thréonine-désaminase », thèse d'Etat 1964, Faculté des sciences de Paris.

3 « Laboratoire de chimie biophysique, Institut de science et d'ingénierie supramoléculaire, Strasbourg