



L'annuaire du Collège de France

Cours et travaux

114 | 2015

Annuaire du Collège de France 2013-2014

Communications cellulaires, 1975-2006

Jean-Pierre Changeux



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/11990>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.11990

ISBN : 978-2-7226-0448-3

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 juillet 2015

Pagination : 928-931

ISBN : 978-2-7226-0414-8

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Jean-Pierre Changeux, « Communications cellulaires, 1975-2006 », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 114 | 2015, mis en ligne le 23 mai 2016, consulté le 22 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/11990> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.11990>

Tous droits réservés

CONFÉRENCES

« Are truly “dissociated” glucocorticoids in sight? », Journée de recherche en allergologie, Société française d’allergologie, Paris, 15 avril 2014. Conférencier invité.

« Are improved “dissociated” glucocorticoids in sight? », Seminar Series of Excellence, Université de Lund, Suède, 23 mai 2014. Conférence honoraire.

« Are truly “dissociated” anti-inflammatory glucocorticoids in sight? », Salk Symposium Celebrating Ron Evan’s 65th Birthday, Salk Institute, Californie, États-Unis, 2 juin 2014. Conférencier invité.

DISTINCTIONS

Appartenance à une société savante : Fellow à l’American Association for Cancer Research (AACR), février 2014.

Prix scientifique : Gregory Pincus Memorial Medal de la Fondation Worcester.

M. Jean-Pierre CHANGEUX, membre de l’Institut
(Académie des sciences)

Communications cellulaires, 1975-2006

TRAVAUX

Calimet *et al.*, 2013, « A gating mechanism of pentameric ligand-gated ion channels », Sauguet *et al.* 2013, « Crystal structures of a pentameric ligand-gated ion channel provide a mechanism for activation »

Les recherches sur les récepteurs-canaux pentamériques et leurs transitions allostériques ont accédé cette année 2013 au niveau atomique avec l’application des méthodes de la cristallographie aux rayons X et de la dynamique moléculaire sur des modèles de récepteurs prokaryotes récemment identifiés. Dans un premier temps des simulations par dynamique moléculaires « tous atomes » ont été réalisées avec les récepteurs de *Gloeobacter violaceus* (GLIC) et *Erwinia chrysanthemi* (ELIC), dont les structures cristallines sont présumées représenter respectivement les états actif et de repos et avec le récepteur du glutamate lié à un canal chlore de *Caenorhabditis elegans* (GluCl), dans la structure canal ouvert en présence du modulateur allostérique positif l’ivermectine. Les observables structurales extraites des trajectoires de GLIC et ELIC ont été utilisées comme variables pour analyser l’évolution temporelle de GluCl, au départ en présence d’ivermectine puis en son absence, le détachement de l’ivermectine du domaine extracellulaire (ECD) étant associé à la fermeture du pore dans le domaine transmembranaire (TM). Sur la base de ces données un mécanisme allostérique d’activation-désactivation du canal a été proposé. Celui-ci fait intervenir un couplage ECD-TM par un double mouvement quaternaire de « torsion » (twist) et d’« éclosion » (bloom) de l’ECD.

Ce modèle a été mis à l'épreuve sur les structures cristallographiques nouvelles de GLIC à pH acide (canal ouvert) et pH neutre (canal fermé) (Sauguet *et al.*, 2014). D'abord une variabilité inattendue est observée avec l'état fermé à pH neutre qui ne s'observe pas à pH 5 et ces fluctuations préfigurent la transition vers l'état ouvert. Dans l'ECD s'observent la torsion (twist) et l'éclosion (bloom) attendues avec réorganisation aux interfaces entre sous-unités au niveau de l'ECD et à l'interface ECD-TMD où des cavités, l'une correspondant au site orthostérique l'autre plausiblement homologue du site Ca⁺⁺ du récepteur nicotinique alpha 7, changent de forme. La transition conformationnelle observée au niveau du TMD diffère des prédictions de Calimet *et al.*, ce qui suggère que l'état fermé de ELIC ne correspond pas à un état de repos mais plutôt à un état désensibilisé. Les résultats structuraux obtenus intégrés aux données physiologiques et aux données obtenues par mutagenèse dirigée et par modélisation « gros-grain » conduisent à un nouveau modèle de la dynamique conformationnelle de la transition d'activation.

Kaczanowska *et al.*, 2014, « Structural Basis for Cooperative Interactions of Substituted 2-Aminopyrimidines with the Acetylcholine Binding Protein »

La protéine liant l'acétylcholine (AChBP) d'invertébré est un oligomère pentamérique homologue de l'ECD du récepteur nicotinique auquel manquent les domaines TM et cytoplasmique. La liaison de ligands nicotiniques est en règle générale non coopérative. Or, il a été découvert que des 2-aminopyrimidines disubstituées en 4,6 se lient à l'AChBP de *Lymnaea*, avec une coopérativité positive et même parfois négative. La structure aux rayons X de cristaux des complexes avec AChBP révèlent un changement de structure quaternaire d'éclosion (blooming) et pas de torsion avec les ligands qui montrent une coopérativité de liaison. Il devient donc possible, avec le système AChBP, de disséquer les transitions de torsion et d'éclosion présentes dans le processus d'activation du récepteur complet.

PRINCIPALES CONFÉRENCES

Conférences nationales sur invitation

Conférence plénière au XX^e congrès de l'Association internationale de littérature comparée « Une théorie neurobiologique de l'accès à la conscience et l'expérience esthétique », Paris, 23 juillet 2013.

Congrès National de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) « L'accès à la conscience », Paris, 20 septembre 2013.

38th Symposium on hormones and cell regulation « Allosteric interactions: from past to future » – European Society of Endocrinology (ESE), Mont Saint Odele, 13 octobre 2013.

Conférence au Muséum national d'histoire naturelle « Claude Bernard et la pharmacologie d'aujourd'hui », Paris, 21 octobre 2013.

Conférence débat à l'Académie des Sciences « Synaptic epigenesis and psychiatric diseases : pharmacological implications », Paris, 3 décembre 2013.

Les Conférences de l'Institut du cerveau et de la moëlle épinière « The concept of allosteric interaction and its consequences for the chemistry of the brain and drug design », Paris, 16 décembre 2013.

Conférences internationales sur invitation

Symposium on Frontiers in Neurochemistry « Allosteric modulation of brain receptors and drug design » (Royal Swedish Academy of Sciences), Stockholm, Suède, 6 septembre 2013.

Symposium VIMM : Lecture « Approches théoriques et expérimentales de l'accès à la conscience », Padoue, Italie, 17 septembre 2013.

Conférence inaugurale, colloque Italian Society of Biochemistry : « The nicotinic receptor : an allosteric membrane protein », Ferrare, Italie, 18 septembre 2013.

Symposium 2013 de la Fondation Jean-Marie Delwart « The emergence of consciousness in animal and human behaviour : from genetics to cognition » (sous le patronage de l'Académie des sciences de Belgique) « The global neuronal workspace and self-consciousness : implications for addictive behavior and mental diseases », Bruxelles, Belgique, 20 octobre 2013.

International congress on bacteriology and infectious diseases, keynote lecture « From Bacteria to Brain : structure and pharmacology of neurotransmitter receptor-channels », Baltimore, États-Unis, 20 novembre 2013.

Center for Brain activity mapping UCSD, « From molecules to mind : allosteric modulation of higher brain functions », La Jolla, Californie, États-Unis, 3 mars 2014.

Conférence Inaugurale Workshop « Neuroethics and the Human Brain Project » co-organisé par la Fondation Brocher et l'École polytechnique fédérale de Lausanne, Genève, Suisse, 24 mars 2014.

Conférence à l'Ambassade de France Palais Farnèse « La beauté dans le cerveau : pour une neuroscience de la création artistique », Rome, Italie, 15 avril 2014.

Institut für Neurowissenschaften und Medizin : Lecture « Ethical issues raised by the progress of neuroscience » et Scientific talk « Allosteric modulation and drug design », Jülich, Allemagne, 28 et 29 avril 2014.

11th Workshop of the International School on Magnetic Resonance and Brain Function « Toward a molecular biology of conscious access : how higher brain functions emerge from signal transmission mechanisms ? », Palerme, Sicile, 19 mai 2014.

Séminaire à la Biomedical Research Foundation Academy « Allosteric mechanisms of signal transduction investigated with pentameric ligand gated ion channels : consequences for drug design », Athènes, Grèce, 22 mai 2014.

Conférence à l'Institut Français « Approches expérimentales et théoriques de l'accès à la conscience », Athènes, Grèce, 22 mai 2014.

Club 44 « Cerveau et création », La Chaux de Fonds, Suisse, 5 juin 2014.

Conférence Inaugurale Brain Health Day, « Theoretical and empirical approaches to conscious processing : from molecular biology to cognition », Ottawa, Canada, 13 juin 2014.

Conférence à l'IRCM « Modulation allostérique des fonctions supérieures du cerveau », Montréal, Canada, 17 juin 2014.

Jack Cooper lecture Yale University, « Allosteric modulation of higher brain functions », New Haven, États-Unis, 18 juin 2014.

PUBLICATIONS

KACZANOWSKA K., HAREL M., RADIĆ Z., CHANGEUX J.-P., FINN M.G. et TAYLOR P., « Structural basis for cooperative interactions of substituted 2-aminopyrimidines with the acetylcholine binding protein », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(29), 10749-10754, DOI : 10.1073/pnas.1410992111.

SAUGUET L., SHAHSAVAR A., POITEVIN F., HUON C., MENNY A., NEMECZ À., HAOUZ A., CHANGEUX J.-P., CORRINGER P.-J. et DELARUE M., « Crystal structures of a pentameric

ligand-gated ion channel provide a mechanism for activation », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(3), 966-971, DOI : 10.1073/pnas.1314997111.

PREVOST M.S., MORAGA-CID G., VAN RENTERGHEM C., EDELSTEIN S.J., CHANGEUX J.-P. et CORRINGER P.-J., « Intermediate closed state for glycine receptor function revealed by cysteine cross-linking », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(42), 17113-17118, DOI : 10.1073/pnas.1317009110.

CALIMET N., SIMOES M., CHANGEUX J.-P., KARPLUS M., TALY A. et CECCHINI M., « A gating mechanism of pentameric ligand-gated ion channels », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(42), E3987-E3996, DOI : 10.1073/pnas.1313785110.

CHANGEUX J.-P., « 50 years of allosteric interactions: the twists and turns of the models », *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2013, 14(12), 819-829, DOI : 10.1038/nrm3695.

CHANGEUX J.-P., « The concept of allosteric interaction and its consequences for the chemistry of the brain », *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(38), 26969-26986, DOI : 10.1074/jbc.X113.503375.

CHANGEUX J.-P., « The concept of allosteric modulation: an overview », *Drug Discovery Today. Technologies*, 2013, 10(2), e223-e228, DOI : 10.1016/j.ddtec.2012.07.007.

DISTINCTIONS

Doctorat honoris causa, Université d'Ottawa, Canada, 16 juin 2014.

Jack Cooper lecture Yale University, New Haven, États-Unis, 18 juin 2014.

M. Claude COHEN-TANNOUJJI, membre de l'Institut
(Académie des sciences)

Physique atomique et moléculaire, 1973-2004

OUVRAGE

Rédaction, en collaboration avec Franck Laloë et Bernard Diu, d'un troisième tome français du livre intitulé *Mécanique quantique*.

CONFÉRENCES

Passion for Knowledge – Quantum 13, Donostia International Physics Center, San Sebastian, Espagne, 2 octobre 2013 : « Atoms and Photons. From Optical Pumping to Ultracold Atoms ».

Célébration en l'honneur du 80^e anniversaire de Daniel Kleppner, MIT/Harvard Center for Ultracold Atoms, Cambridge, États-Unis, 14 et 15 octobre 2014 : « Dan and I ».