

Création de liens

Chez l'agneau, les premières tétées activent les mécanismes de reconnaissance de la mère.

La recherche de la mamelle est le premier acte d'un petit mammifère, lequel obtient ainsi l'apport énergétique, protéique et hydrique nécessaire à sa croissance. Outre son intérêt nutritionnel, la tétée assure une immunisation passive grâce aux immunoglobulines contenues dans le colostrum, le liquide sécrété par les glandes mammaires juste après la naissance du jeune ; le colostrum transfère également des souches bactériennes non pathogènes qui colonisent le tube digestif, et diverses hormones ; la tétée module l'activité cardiaque et elle agit aussi sur le comportement, puisqu'elle a un effet sédatif. Enfin, nous avons montré que les premières tétées servent au nouveau-né à apprendre à reconnaître sa mère.

Au cours des 12 à 24 heures qui suivent sa naissance, un agneau établit un lien préférentiel avec sa mère ; entre deux brebis ayant mis bas, l'agneau recherche la proximité de sa mère et évite celle de la brebis étrangère. Une prise de colostrum régulière est indispensable à l'établissement de cette préférence envers la mère. Quand on entrave les tétées par la pose d'un cache-mamelle sur la brebis, pendant six heures, l'agneau âgé de 24 heures évite sa mère.

Les premières heures après la naissance sont particulièrement importantes pour l'apprentissage, et les conséquences comportementales de la période d'inaccessibilité à la mamelle diffèrent selon le moment de l'entrave à la tétée. Quand l'entrave intervient pendant les six premières heures postnatales, les agneaux ne développent aucun lien avec leur mère, même s'ils ont accès à la mamelle entre 6 et 24 heures : les agneaux n'apprennent pas les caractéristiques (l'aspect ou le bèlement) de la mère.

Un agneau autorisé à téter sa mère dès la naissance, mais pas entre 12 et 18 heures, reste, lors des tests réalisés à l'âge de 24 heures, à proximité d'une brebis étrangère qui l'accepterait à la mamelle. Ainsi, l'empêchement de la tétée perturbe à la fois l'éta-

blissement de la reconnaissance maternelle et l'évolution des liens qui fondent l'attachement agneau-brebis.

Une tétée se caractérise par une phase orale, la succion, et par une phase gastro-intestinale, l'ingestion de colostrum. La seconde phase est plus importante que la première dans l'établissement des liens entre la mère et le jeune : des tétées non nutritives, au cours des six premières heures postnatales, ne créent aucun lien avec la mère ; les effets sont identiques à ceux d'une absence totale de tétée, l'agneau âgé de 24 heures ne distinguant pas sa mère d'une brebis étrangère. Les nouveau-nés se désintéressent d'un pis non nourricier, car la succion n'est pas accompagnée de la phase gastro-intestinale.

Au contraire, quand, au cours des six premières heures postnatales, l'agneau ne tète pas, mais reçoit du colostrum dans l'estomac par une intubation, il reconnaît sa mère comme si la tétée avait été complète. L'ingestion d'eau ou d'une solution de lactose ne permet pas l'établissement du lien avec la mère ; c'est bien la composition du colostrum qui l'autorise.

On sait qu'après un repas de colostrum ou de lait, certaines hormones gastro-intestinales augmentent chez le nouveau-né. L'une d'entre elles, la cholécystokinine, joue un rôle important dans

les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation. Chez l'agneau dont la tétée n'est pas perturbée, la concentration plasmatique en cholécystokinine augmente rapidement ; elle quintuple en quelques heures, se stabilise, puis, au bout de 24 heures, commence à diminuer, comme nous l'avons montré avec Kerstin Uvnäs-Moberg et ses collègues de l'Institut Karolinska de Stockholm.

Inversement, la libération de cholécystokinine est retardée chez l'agneau qui n'a pas accès à la mamelle dans les six heures qui suivent la naissance. Quel est le mécanisme qui met en jeu la cholécystokinine endogène dans l'attachement à la mère chez l'agneau nouveau-né et dans l'apprentissage des caractéristiques maternelles ?

TÉTÉES ET APPRENTISSAGE

Cette hormone interagit avec deux types de récepteurs, nommés CCK-A et CCK-B. Nous avons étudié son rôle en utilisant des antagonistes, c'est-à-dire des substances qui l'empêchent d'agir sur ses récepteurs. L'injection, à la naissance, d'un tel antagoniste des récepteurs CCK-A empêche l'établissement d'une reconnaissance maternelle : la cholécystokinine participe aux mécanismes mnésiques en stimulant les récepteurs CCK-A. En revanche, l'injection d'un antagoniste des récepteurs CCK-B de la cholécystokinine n'a pas d'effet inhibiteur.

Comment la cholécystokinine participe-t-elle à l'établissement d'un lien avec la mère ? On ignore si la cholécystokinine, libérée dans le tube digestif, traverse la barrière hémato-encéphalique du nouveau-né. Si elle ne pénètre pas dans le cerveau, du moins agit-elle sur le système nerveux central par l'intermédiaire de ses récepteurs CCK-A localisés sur le tube digestif, sur le nerf vague et sur quelques structures situées à la base du cerveau. Nous pensons que la cholécystokinine libérée au cours des premières tétées se fixe sur les récepteurs A du nerf vague, et que le signal transmis au cerveau stimule les structures participant aux mécanismes d'apprentissage et de mémorisation des caractéristiques maternelles. Toutefois, une question reste ouverte : pourquoi la cholécystokinine doit-elle agir dans les heures qui suivent la naissance pour que ce lien s'établisse ?

RAYMOND NOWAK
CNRS URA 1291, INRA, Nouzilly



L'agneau apprend à reconnaître sa mère dès les premières tétées, parce que le colostrum déclenche la libération d'une hormone qui facilite les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation.

Trafic cellulaire

L'annexine II participe à la fusion des membranes cellulaires et au transfert des molécules.

Les cellules synthétisent, stockent et libèrent des molécules, qui assurent la communication intercellulaire et le bon fonctionnement de l'organisme. Synthétisées par l'appareil de Golgi, ces molécules sont prises en charge par des vésicules spécialisées, délimitées par une membrane, avant d'être libérées dans l'espace extracellulaire. Au cours d'un tel mécanisme d'exocytose, la membrane de la vésicule fusionne avec celle de la cellule : les molécules contenues dans la vésicule s'échappent hors de la cellule par un trou d'exocytose et atteignent leur cible. Comment deux membranes peuvent-elles se reconnaître et fusionner ? Ce mécanisme fait intervenir plusieurs molécules, mais nous avons montré que l'annexine II tient un des premiers rôles dans l'exocytose.

Les fusions membranaires ne sont pas spécifiques du phénomène d'exocytose : elles ont également lieu au sein des cellules, où des vésicules-navettes assurent le passage de molécules d'un compartiment intracellulaire à un autre. Dans le cas de l'exocytose, la fusion est déclenchée par un stimulus extracellulaire, électrique ou chimique. Il ne s'écoule guère plus de quelques millisecondes entre le stimulus et la formation d'un trou d'exocytose dans une membrane neuronale ou plusieurs secondes dans le cas des cellules chromaffines, qui sécrètent les hormones du stress.

James Rothman, du Centre de recherches Sloan-Kettering, a émis l'hypothèse que des protéines solubles du cytoplasme s'associeraient pour former un complexe macromoléculaire qui reconnaîtrait les protéines cibles de la membrane plasmique et celles de la membrane vésiculaire. En fait, cette interaction n'est qu'une des étapes du mécanisme. Conduite sur le site d'exocytose, la vésicule de stockage interagit avec la membrane plasmique, à la suite d'une série de réactions d'association et de dissociation : il semblerait que, au cours d'une première étape réversible, la vésicule de stockage

serait positionnée sur le site d'exocytose de la membrane plasmique par le complexe macromoléculaire et que, au cours d'une seconde étape irréversible, les deux membranes fusionneraient.

LES ANNEXINES

Les annexines sont synthétisées par de nombreuses cellules. Elles semblent participer aux mécanismes inflammatoires, à l'organisation du cytosquelette (l'« armature » des cellules) et à celle des membranes cellulaires. En présence de calcium, toutes les molécules de la famille des annexines se lient aux membranes biologiques.

Nous avons montré qu'un des membres de cette famille, l'annexine II, est indispensable à l'exocytose. Pour ce faire, nous avons étudié les cellules chromaffines des glandes surrénales ; certaines de ces cellules synthétisent l'adrénaline, le neuromédiateur des situations de stress aigu et de peur immédiate, les autres la noradrénaline, le neuromédiateur des situations de stress chronique. Quand ces cellules sont perméabilisées par une toxine qui perce de petits trous dans la membrane, elles perdent leur capacité de sécrétion, parce que les molé-

cules solubles du cytoplasme diffusent hors des cellules par les trous de perméabilisation. Quand on ajoute de l'annexine II dans le milieu extracellulaire, celle-ci diffuse vers le milieu intracellulaire, et les cellules récupèrent partiellement leur capacité d'exocytose.

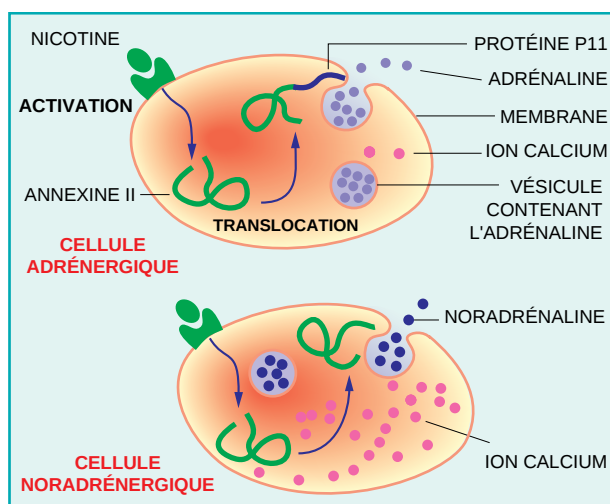
Nous avons alors cherché où se localise l'annexine II lors de l'exocytose des catécholamines par les cellules chromaffines. La molécule, présente sous forme de monomère dans le cytoplasme des cellules au repos, se déplace vers la périphérie cellulaire lors de la stimulation des cellules chromaffines (de la nicotine introduite dans le milieu de culture active ces cellules qui portent des récepteurs nicotiniques). La translocation du monomère s'effectue au cours des quelques secondes qui suivent la stimulation, et elle précède juste l'exocytose des catécholamines.

Afin de préciser le rôle de l'annexine II dans le mécanisme de libération, nous avons synthétisé un peptide de 12 acides aminés analogue à un segment de la molécule. Nous l'avons injecté dans une cellule chromaffine, juste avant de la stimuler : ce peptide inhibe la translocation de l'annexine et bloque toute libération de catécholamine. Bien que ce peptide n'assure pas directement la fusion des membranes, c'est lui qui permet à l'annexine II de remplir cette fonction.

L'annexine II a des sites de liaison sur le cytosquelette et sur la membrane elle-même, où elle se fixe à une petite protéine nommée p11, qui appartient à une famille nombreuse de protéines abondantes dans le cerveau, mais dont on ignore encore les fonctions. Nous avons montré que, contrairement aux cellules adrénergiques, les cellules noradrénergiques sont dépourvues de protéine p11. En revanche, pour libérer leur neuromédiateur, les cellules noradrénergiques doivent être placées dans des solutions où l'ion calcium est dix fois plus concentré que dans le cas des cellules adrénergiques. On ignore encore pourquoi l'abondance d'ions calcium pallie l'absence de la protéine p11.

Le phénomène d'exocytose nécessite une machinerie multimoléculaire et des mécanismes de contrôle élaborés. Chez les mammifères, on dénombre quelque 200 types cellulaires différents. Une question préoccupe les biologistes : les voies de sécrétion y sont-elles commandées par des molécules identiques ?

DOMINIQUE AUNIS
Unité INSERM U 338, Strasbourg



Les cellules chromaffines adrénergiques et noradrénergiques libèrent leur neuromédiateur (l'adrénaline et la noradrénaline) par exocytose. Dans le premier cas (en haut), la nicotine active l'annexine II, qui migre et se lie à la protéine p11 ; la vésicule libère alors l'adrénaline. Dans le second cas (en bas), la cellule est dépourvue de protéine p11, et l'exocytose nécessite une concentration élevée en ions calcium.

Les derniers hiéroglyphes

Les rongorongo, hiéroglyphes de l'île de Pâques, témoignent d'une écriture.

Depuis leur découverte, au milieu du XIX^e siècle, les hiéroglyphes de l'île de Pâques, les *rongorongo*, résistaient au décryptage. Aussi, de nombreux linguistes pensaient qu'il ne s'agissait pas d'une écriture, mais d'un support mnémotechnique pour psalmodier des chants. Par des approches différentes, deux linguistes, Konstantin Podzniakov, à Saint-Petersbourg, et Steven Fisher, à Auckland, ont montré que les signes gravés sur les 26 tablettes de bois retrouvées représentent une véritable écriture.

Ces tablettes sont difficiles à dater. Entre la découverte de l'île en 1722 et l'apparition de la première tablette, plus de 100 ans après, aucun des explorateurs et des visiteurs de l'île ne mentionne de tablettes ou d'écriture. Selon la tradition orale, les tablettes auraient été apportées par les premiers Polynésiens qui débarquèrent sur l'île vers le V^e siècle de notre ère. Elles étaient gardées dans des lieux secrets, inaccessibles aux étrangers. Lorsque, en 1871, les explorateurs s'intéressent enfin aux tablettes, presque toute la population de l'île (quelques milliers d'habitants)

avait été déportée en esclavage par les pirates péruviens pour travailler dans des mines du Pérou. Les quelques dizaines de Pascuans qui en revinrent ne savaient ni lire ni graver les caractères.

Pour déchiffrer les hiéroglyphes, S. Fisher, a utilisé un bâton conservé à Santiago et qui avait appartenu à un dignitaire de l'île. Cet objet, couvert de signes, contient 97 traits verticaux délimitant, par couple, une série de signes. Le premier signe de chaque série délimitée par deux traits verticaux porte un appendice de forme phallique, qui se répète ensuite tous les trois signes : les signes du bâton de Santiago sont regroupés en triades, retrouvées ensuite sur deux autres tablettes, dont la petite tablette de Santiago (voir la figure). Les «phrases», situées entre deux traits, sont toutes des répétitions de triades de la forme X'YZ, où X' désigne le signe associé à l'appendice phallique, Y et Z les signes suivant immédiatement X'.

S'inspirant d'un chant pascuan recueilli en 1886, S. Fisher a traduit une triade du bâton de Santiago formée par un motif d'oiseau portant le signe phallique, suivi d'un signe de poisson, puis

d'un soleil, par la formule : «Tous les oiseaux (X) se sont accouplés (Y) avec les poissons (Z) pour engendrer le Soleil (Z).» Les tablettes sur lesquelles ce système de triades peut être repéré sont vraisemblablement des chants célébrant la création du monde, fréquents dans les cultures polynésiennes. Les *rongorongo* seraient ainsi une écriture mixte : une partie des signes représente des mots en rapport avec des choses ou des êtres vivants (signes logographiques), une autre décrit un acte sans recours au langage (par exemple l'appendice phallique traduit l'acte de s'accoupler).

L'ANALYSE STATISTIQUE DES TABLETTES

Pour identifier les caractères *rongorongo* par une méthode statistique, K. Podzniakov a établi son propre catalogue des signes, dénombrant une centaine de signes de base. Sur un corpus d'environ 14 500 signes, il constate que tous les textes *rongorongo*, à deux exceptions près, sont constitués d'une soixantaine de mini-textes qui contiennent chacun entre 10 et 150 signes, lesquels se retrouvent sur de nombreuses tablettes. Le nombre de signes différents placés au début et à la fin de ces mini-textes est faible ; la répartition de ce type de signes indique que ces mini-textes seraient des phrases séparées par des caractères. Les textes *rongorongo* constitués d'une dizaine de mini-textes qui se suivent presque sans intervalle pourraient être non seulement des chants de création, comme le suggère S. Fischer, mais aussi des formules magiques ou des poèmes.

Le linguiste russe montre aussi que la fréquence des signes de base des textes *rongorongo* est très proche d'une tablette à l'autre, indice d'une véritable écriture. D'autre part, il établit que les fréquences des signes dans les textes *rongorongo* et les fréquences des syllabes dans la langue de l'île de Pâques d'aujourd'hui (le rapanui) sont très proches. Cela montre, d'une part, que la base linguistique de cette écriture est bien polynésienne et, d'autre part, que cette écriture possède des signes syllabiques.

L'analyse statistique indique la présence de signes logographiques et de déterminatifs représentés par des signes autonomes ou des associations de signes. Par exemple, lorsque l'on rencontre un même signe trois fois dans le corpus de 14 500 signes, le signe est plus vraisemblablement un signe logographique qu'une syllabe. En revanche, un signe dont la fréquence dépasse celle de toutes les syllabes (par exemple, l'appendice phallique) est probablement un signe déterminatif. □



Sur la petite tablette de Santiago, on retrouve des triades (rectangles) et des signes logographiques, tel celui représentant un oiseau (cercles). D'une ligne à l'autre, l'écriture est inversée : il faut sans cesse tourner la tablette pour la lire.