

Quelle vie sur Mars ?

La présence de vie sur Mars a toujours suscité des débats passionnés, de Percival Lowell qui y voyait des canaux aux scientifiques de la NASA qui jouent sur la corde «vie extraterrestre» pour obtenir des crédits du Congrès des États-Unis. Mars est une planète riche en eau : en surface et jusqu'à quelques kilomètres de profondeur, cette eau est aujourd'hui exclusivement sous forme de glace ou de vapeur. Des formations géologiques montrent que de l'eau liquide coulait, voire stagnait (dans des mers et dans des lacs), à la surface de Mars jusqu'il y a 3,5 milliards d'années. Le climat martien, s'est ensuite refroidi : l'effet de serre a diminué parce que la faible gravité martienne a mal retenu le dioxyde de carbone. Mars a été mis au "congélateur" depuis 3,5 milliards d'années.

Il y a 4 à 3,5 milliards d'années, la vie est née et a prospéré sur Terre sous la forme d'êtres primitifs, telles des bactéries. Les «ingrédients» nécessaires à la formation de cette vie semblent être l'eau liquide, des molécules organiques (présentes en abondance dans les comètes et dans les météorites) et des argiles. Comme ces ingrédients existaient simultanément sur Mars, il est raisonnable de penser que, les mêmes causes produisant les mêmes effets, une vie primitive y soit apparue. Ces formes de vie auraient été congelées en même temps que l'eau : les roches mar-

tiennes contiennent peut-être des traces fossiles de cette vie primitive.

Il n'est pas totalement impossible que des formes de vie subsistent sur Mars, mais elles seraient congelées ou réfugiées dans les couches profondes de la planète (à plus de cinq kilomètres), où l'activité géothermique maintient l'eau à l'état liquide. Toutefois ces formes de vie ne seraient pas beaucoup plus évoluées que celles que portait la Terre il y a 3,5 milliards d'années. Bien que les modèles de mouvement chaotiques de l'axe des pôles indiquent que Mars se serait brièvement réchauffé à plusieurs reprises depuis 3,5 milliards d'années, nous n'avons pas de preuves formelles de tels réchauffements. De toute façon, la durée cumulée de ces réchauffements n'aurait pas été très longue et n'aurait pas permis une évolution vers des êtres complexes. En outre, selon certains astronomes, la vie n'a évolué sur la Terre que grâce à la Lune, qui empêche les mouvements chaotiques de l'axe de rotation de la Terre et qui évite que le climat terrestre subisse des variations trop brusques ou trop importantes. Cette stabilité climatique est évoquée pour expliquer l'évolution vers les formes complexes qui demandent du temps et une relative continuité des conditions. Sur Mars, est-il raisonnable de proposer que les mêmes causes aient produit des effets inverses ?

Pierre THOMAS, ENS de Lyon

une dynamique chaotique, avec des transitions parfois rapides, qui atteignent 60 degrés tous les dix millions d'années environ. En outre, la direction de l'inclinaison et la forme de l'orbite de Mars varient cycliquement avec le temps.

Ces variations et, notamment, les grands basculements de l'axe de rotation provoqueraient des extrêmes saisonniers de température. Pendant les périodes de forte obliquité, même avec la mince atmosphère actuelle, les températures estivales aux hautes et moyennes latitudes martiennes seraient devenues positives jour et nuit, et les hivers auraient été encore plus rudes qu'ils ne le sont aujourd'hui.

L'atmosphère aurait été bouleversée par ce réchauffement estival de l'un des pôles : son épaissement, par l'évaporation de la calotte polaire réchauffée, ou de l'eau souterraine ou du pergélisol riches en dioxyde de carbone, aurait créé un effet de serre. De l'eau qui aurait alors coulé en surface aurait réagi chimiquement avec les roches, formant des sels et des roches calcaires, et le stockage du dioxyde de carbone atmosphérique dans ces calcaires aurait réduit ainsi l'effet de serre. Un retour à une obli-

quité inférieure aurait refroidi encore plus la planète ; la neige carbonique serait tombée en surface, amincissant davantage l'atmosphère et renvoyant Mars à son état glacial.

Les sondes automatiques qui visiteront Mars au cours de la prochaine décennie permettront de tester cette hypothèse. Les expéditions ont commencé en novembre 1996, avec le lancement d'une sonde américaine ; elles devraient s'achever en 2005 par le retour sur Terre de roches martiennes.

La sonde *Mars Surveyor*, qui est partie le 5 novembre 1996, se placera en orbite autour de Mars et photographiera la planète avec une résolution

de quelques mètres : sur des cartes topographiques détaillées, nous rechercherons des dépôts de glace, ainsi que de nouvelles traces d'anciens glaciers, lacs et rivières. La sonde *Mars Pathfinder*, qui est partie le 4 décembre 1996, se posera dans un chenal d'écoulement, encombré de roches, qui alimentait une ancienne mer. Elle libérera alors un petit véhicule, qui explorera les abords immédiats. Les informations rassemblées par ces prochaines missions nous donneront une image plus claire de l'aspect de Mars durant son dernier épisode de climat plus clément, il y a 3,5 milliards d'années ou peut-être moins.

Jeffrey KARGEL est membre de l'équipe d'astrogéologie de l'Institut géologique américain. Robert STROM est professeur à l'Université d'Arizona.

V.R. BAKER, R.G. STROM, V.C. GULICK, J.S. KARGEL, G. KOMATSU et V.S. KALE, *Ancient Oceans, Ice Sheets and the Hydrological Cycle on Mars*, in *Nature*, vol. 352, pp. 589-594, 15 août 1991.

J.S. KARGEL et R.G. STROM, *Ancient Glaciation on Mars*, in *Geology*, vol. 20, n° 1, pp. 3-7, janvier 1992.

J.S. KARGEL et R.G. STROM, *The Ice Ages*

of Mars, in *Astronomy*, vol. 20, n° 12, pp. 40-45, décembre 1992.

T.J. PARKER, D.S. GORSLINE, R.S. SAUNDERS, D.C. PIERI et D.M. SCHNEEBERGER, *Coastal Geomorphology of the Martian Northern Plains*, in *Journal of Geophysical Research E (Planets)*, vol. 98, n° 6, pp. 11061-11078, 25 juin 1993.

Sur le World Wide Web : <http://cmex-www.arc.nasa.gov>
<http://mpfwww.jpl.nasa.gov>
<http://www.gpl.nas.gov/mgs>

Le système immunitaire des invertébrés

GREGORY BECK • GAIL HABICHT

Le système immunitaire de l'homme et celui des autres mammifères ont évolué pendant plusieurs centaines de millions d'années pour acquérir leur complexité.

En décembre 1882, un zoologue russe âgé de 37 ans, Élie Metchnikoff, fait une promenade décisive sur la plage de Messine, au Nord-Est de la Sicile : il récolte une larve transparente d'étoile de mer, il la rapporte chez lui et, là, il la perce avec une épine de rose. Le lendemain matin, il découvre de minuscules cellules qui recouvrent l'épine et qui tentent de l'engloutir.

Il comprend immédiatement que, pour défendre la larve, ces cellules essaient d'absorber l'envahisseur, de le phagocyter. On savait déjà que certaines cellules humaines phagocytent les bactéries, mais Metchnikoff comprend alors que la phagocytose est un mécanisme fondamental, qui défend toutes les créatures du monde animal contre les infections. Grâce à cette petite expérience et à toute une vie de recherches, Metchnikoff fonda l'immunologie cellulaire. Ce travail de pionnier lui valut de partager, en 1908, le prix Nobel de médecine avec Paul Ehrlich, le père de l'autre aspect de l'immunité, l'immunité humorale, fondée sur la production des anticorps.

Metchnikoff a été avisé de choisir une étoile de mer, car cet organisme n'a quasiment pas changé depuis son apparition, il y a plus de 600 millions d'années. Après l'avoir piquée, Metchnikoff observa une scène qui, en cette journée de 1882, ne différait guère de ce qu'elle aurait été, dans les eaux primitives de la Terre, des dizaines de millions d'années avant l'apparition des vertébrés.

Metchnikoff le savait, et ses travaux allaient montrer que les systèmes de

défense de tous les animaux actuels sont issus de ceux des créatures qui ont peuplé la Terre depuis l'apparition de la vie. Ainsi naissait l'immunologie comparée. En étudiant divers organismes, dont certains très anciens, les immunologistes ont vu sous un jour nouveau l'un des systèmes les plus complexes et les plus étonnants de ceux que l'évolution a façonnés : le système immunitaire de l'homme et des mammifères supérieurs. L'immunologie comparée précise également la nature de l'évolution : si les invertébrés représentent plus de 90 pour cent de toutes les espèces terrestres, c'est bien que leurs mécanismes de défense, réputés «primitifs», sont pourtant efficaces. Cette nouvelle façon d'aborder l'immunologie a également révélé plusieurs substances agissant sur le système immunitaire et qui semblent utilisables chez l'homme.

Les progrès récents de l'immunologie et la mise au point des nouveaux outils de biologie moléculaire et de biologie cellulaire marquent le second âge d'or de l'immunologie comparée. Ainsi, on commence à savoir comment fonctionnent les systèmes de défense immunitaire d'animaux aussi différents que les étoiles de mer, les insectes, les requins ou les grenouilles.

Les mécanismes immunitaires

Pour comprendre tous les détours évolutifs des systèmes immunitaires au cours des centaines de millions d'années passées, on doit savoir comment ils fonctionnent. Pour assurer

l'immunité d'un organisme, un système doit distinguer les cellules, les tissus et les organes de l'individu – le soi – et les éléments étrangers – le «non-soi» –, potentiellement présents. Ensuite, il doit éliminer ces envahisseurs, souvent des bactéries ou des virus. Enfin, il doit détecter et détruire le «soi altéré», c'est-à-dire les cellules ou les tissus modifiés par des blessures ou par des maladies, le cancer par exemple. Le système immunitaire des mammifères et, notamment, celui de notre espèce, semble être celui qui dépiste et élimine le mieux les micro-organismes étrangers.

Que se passe-t-il quand on se pique le doigt avec une épine de rose? Dès que le sang cesse de perler, le système immunitaire est activé, pour éliminer les microbes qui se seraient introduits par la blessure. Des globules blancs phagocytaires, les macrophages, sont déjà sur place, ou y arrivent rapidement : ils ingèrent les microbes et les détruisent, et ils libèrent des protéines qui activent d'autres éléments du système immunitaire, alertant notamment d'autres cellules phagocytaires.

Ces réactions cellulaires rapides constituent ce que l'on nomme parfois l'immunité naturelle ou innée, car elles résultent de l'activité de cellules de défense, avant même qu'un micro-organisme étranger n'apparaisse. Tous les animaux ayant un dispositif de défense de ce type, c'est probablement la forme d'immunité la plus ancienne. C'est cette immunité innée que Metchnikoff a observée sur la larve d'étoile de mer qu'il a piquée.

Le «système du complément» est un autre élément de l'immunité innée. Il est composé d'une trentaine de protéines qui, dans le sang, se relaient pour identifier et anéantir les «envahisseurs». L'immunité innée suffit généralement à éliminer les microbes. En cas d'échec, l'immunité acquise des vertébrés se déclenche.

Les «soldats» de l'immunité acquise sont des globules blancs spécialisés : les lymphocytes. Circulant dans le sang et dans les ganglions lymphatiques, les lymphocytes sont normalement au repos, mais ils sont activés et se multiplient dès qu'ils rencontrent des antigènes, c'est-à-dire des molécules spécifiques des organismes étrangers. Il existe deux classes de lymphocytes : les lymphocytes *B* et les lymphocytes *T*. Les lymphocytes *B* fabriquent des anticorps, qui sont des protéines de défense qui s'associent aux antigènes et favorisent leur élimination. L'organisme humain abrite plus de 100 milliards de lymphocytes *B*, qui sécrètent chacun un anticorps particulier. Les lymphocytes *T* ont d'autres rôles : certains reconnaissent les cellules qui portent des molécules du «non-soi» et les tuent. D'autres aident les lymphocytes *B* à fabriquer des anticorps.

L'immunité acquise est très efficace, mais sa complexité est la cause de sa lenteur. Elle se déclenche quand le microbe envahisseur vient en contact avec les lymphocytes *T* ou *B* appropriés, et c'est alors que les macrophages sont activés et apportent leur assistance, que les lymphocytes activés se multiplient, que les globules blancs libèrent des protéines qui amplifient les réactions, et que les lymphocytes *B* libèrent des anticorps.

Toutefois, la mémoire immunitaire accélère ces événements ; elle résulte des mécanismes qui permettent aux lymphocytes de reconnaître d'innombrables anticorps, quand bien même chaque lymphocyte n'est spécifique que d'un seul type d'antigène. L'organisme garde le souvenir de toutes les rencontres avec des micro-organismes envahisseurs, lesquels laissent une «empreinte» génétique dans certains lymphocytes *B* et *T*. Quand ces cellules sont à nouveau en contact avec un micro-organisme déjà rencontré, elles déclenchent une réaction plus rapide et plus puissante que lors de la première rencontre. Ce phénomène est utilisé dans les rappels de vaccins que l'on fait aux enfants. Quand on se pique avec une rose, on l'oublie rapidement, mais le système immunitaire s'en souvient toujours.

Au commencement

Ainsi, le système de défense des vertébrés supérieurs, notamment des mammifères, est constitué d'une immunité innée et d'une immunité acquise. La mémoire immunitaire est une composante essentielle et spécifique de l'immunité acquise. Les réactions immunitaires sont déclenchées par divers agents : des macrophages et d'autres cellules phagocytaires, des lymphocytes *B* et *T*, des anticorps et de nombreuses protéines. Combien de ces éléments – ou d'éléments similaires – existaient déjà chez les organismes les plus anciens ?

De façon surprenante, on retrouve certaines composantes du système immunitaire chez presque tous les organismes vivants ; la phagocytose, par exemple, est un mécanisme protecteur très ancien. Certains éléments se sont transmis, au fil du temps, quasi inchangés, d'un organisme à un autre. D'autres éléments sont spécifiques des vertébrés supérieurs, mais ils ressemblent, par certains aspects, aux systèmes de défense des invertébrés. En raison de ces ressemblances, les immunologistes pensent que le système de défense des invertébrés a été un précurseur du

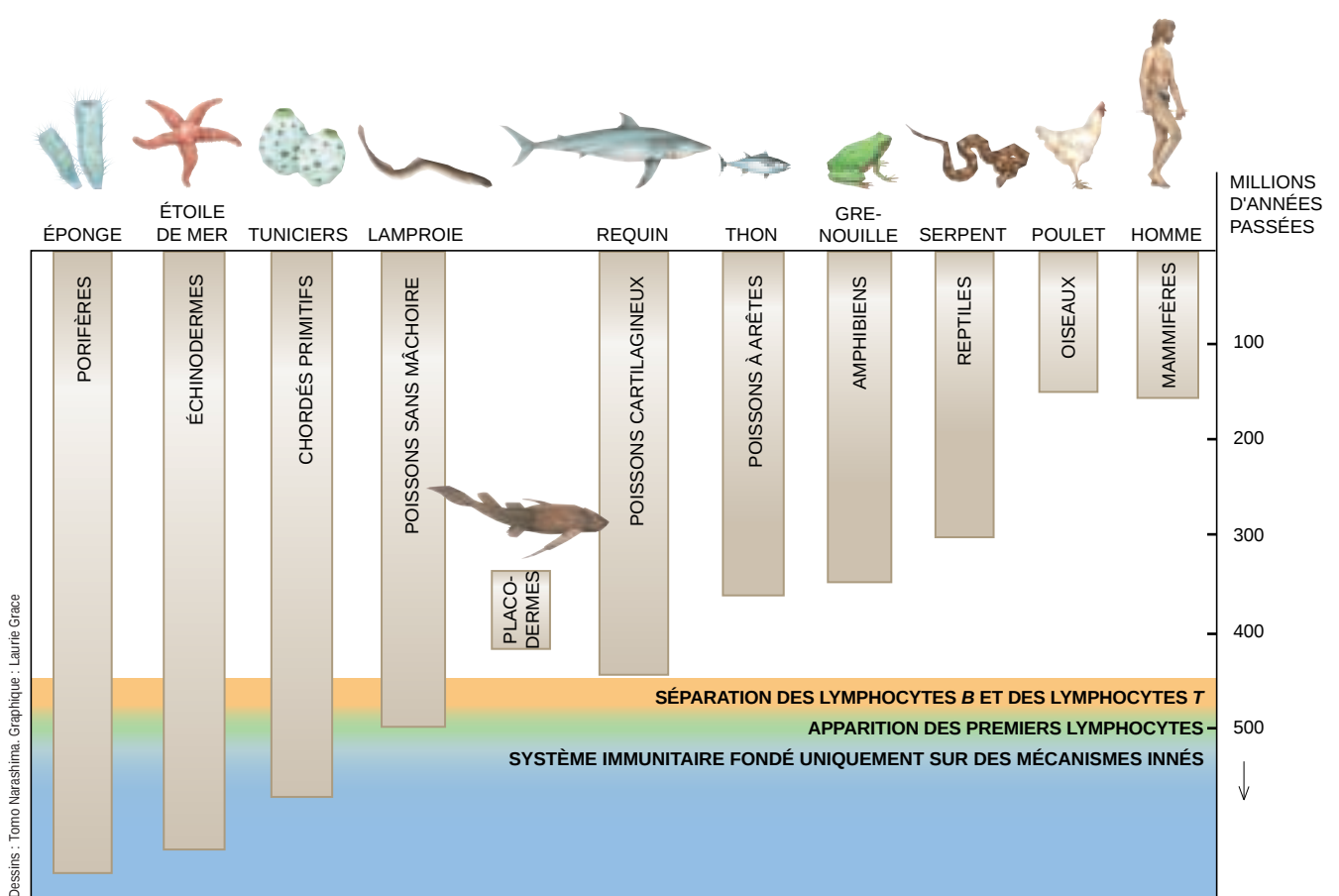


Roberto Ossi

1. DES CELLULES PHAGOCYTAIRES tentent d'engloutir une épine de rose piquée dans une larve transparente d'étoile de mer. C'est le biologiste russe Élie Metchnikoff (à droite) qui a observé, le premier, en 1882, cet exemple d'une réaction de défense innée d'un organisme. Ses travaux ultérieurs ont posé les bases de l'immunologie cellulaire.



Corbis-Bettmann



2. LES PRINCIPAUX ÉLÉMENTS du système immunitaire sont apparus en même temps que les vertébrés. Ainsi, les premiers systèmes immunitaires à base de lymphocytes seraient apparus chez les poissons sans mâchoire (la famille des lamproies), il y a environ 500 mil-

lions d'années. Puis, ces lymphocytes se sont séparés en deux populations distinctes, que l'on retrouve aujourd'hui chez tous les vertébrés supérieurs. Les invertébrés ont des cellules qui ressemblent, par certains aspects, aux cellules immunitaires des vertébrés.

système ultérieur des vertébrés. Ces ressemblances sont peut-être la meilleure preuve de l'évolution, sur des centaines de millions d'années, d'un système immunitaire primitif vers celui des mammifères.

Les systèmes de défense sont apparus il y a 2,5 milliards d'années, avec les protozoaires, les plus simples des organismes vivants. Ces protozoaires sont des organismes unicellulaires : toutes les fonctions physiologiques sont effectuées par une unique cellule. La respiration, la digestion, la défense, notamment, sont partiellement assurées par phagocytose. Cette dernière, moyen de défense des protozoaires, diffère peu de celle assurée par les cellules phagocytaires de l'homme.

Chez les animaux, de l'étoile de mer à l'homme, les cellules phagocytaires circulent dans l'organisme. Dans le cas de l'étoile de mer, elles circulent dans une cavité remplie de fluide, nommée coelome. Chez les animaux pluri-cellulaires, elles patrouillent dans les tissus et aux alentours.

Même les systèmes immunitaires les plus anciens distinguent le soi du

non-soi. Certains protozoaires, qui vivent par colonies de milliers d'individus, doivent se reconnaître : la vie en colonie ou la reproduction sexuée ne sont possibles qu'à condition de distinguer le soi du non-soi. L'éponge, qui serait le métazoaire (ou animal pluri-cellulaire) le plus ancien et le plus simple, reconnaît le soi du non-soi : ses cellules attaquent les greffes prélevées sur d'autres éponges.

Toutefois, ce rejet n'est pas identique à celui qui a lieu chez les vertébrés : si une greffe a été rejetée une première fois, une seconde greffe provenant du même donneur sera rejetée encore plus rapidement. Au contraire, chez les éponges et les méduses, le second rejet n'est pas plus rapide que le premier : diverses expériences réalisées sur des étoiles de mer et d'autres invertébrés supérieurs indiquent que les invertébrés seraient dépourvus de mémoire immunitaire, laquelle serait une caractéristique du système immunitaire des vertébrés.

Les invertébrés sont privés de deux autres particularités immunitaires des vertébrés – le complément et les lymphocytes –, mais ils possèdent des sys-

tèmes analogues. À la place du complément, plusieurs classes d'invertébrés, y compris des insectes, des crabes et des vers, ont un système prophénoloxydase : comme le complément, le système prophénoloxydase est activé par plusieurs enzymes. La cascade des réactions se termine par la conversion de la prophénoloxydase en phénoloxydase active, qui participe à l'encapsulation des corps étrangers. Ce système intervient également lors de la coagulation du sang et de la destruction des microbes.

Les invertébrés n'ont pas de lymphocytes ni de système immunitaire humoral fondé sur les anticorps. Néanmoins, certains de leurs composants semblent être des précurseurs des cellules qui assurent l'immunité humorale chez les vertébrés. Ainsi, certaines cellules des vers de terre, apparus il y a 500 millions d'années, possèdent des cellules qui ressemblent à des lymphocytes. De surcroît, tous les invertébrés synthétisent des molécules qui semblent fonctionner comme des anticorps et qui en auraient été les précurseurs. Ces protéines, nommées lectines, se fixent sur des molécules

de sucre présentes sur les cellules ; elles rendent les cellules collantes et provoquent leur agglutination. Les lectines, omniprésentes, sont probablement apparues très tôt : on les trouve dans les plantes, les bactéries, les invertébrés et les vertébrés.

On ignore le rôle précis des lectines dans les réactions immunitaires : elles participeraient au repérage des organismes envahisseurs, probablement recouverts de divers sucres. Les lectines des vers de terre, des escargots, des coquillages et de presque tous les invertébrés favorisent la phagocytose. Chaque groupe animal a plusieurs lectines, dont les affinités spécifiques pour les sucres diffèrent. Les lectines isolées de l'oursin et de la mouche *Sarcophaga peregrina* ressemblent aux protéines des vertébrés nommées collectines. Chez l'homme, les collectines interviennent dans l'immunité innée en enrobant les microbes, ce qui permet aux cellules phagocytaires de les identifier plus facilement, et en activant les cellules immunitaires ou le complément.

Bien que les invertébrés soient dépourvus d'anticorps, ils produisent des molécules qui ont presque la même structure et la même fonction. Les anticorps (aussi nommés immunoglobulines) appartiennent à une famille de molécules vaste et fort ancienne : la superfamille des immunoglobulines. Toutes les molécules de cette famille ont une structure caractéristique. Elles ont des fonctions variées, mais, le plus souvent, elles participent à la reconnaissance du non-soi.

Le repliement caractéristique des immunoglobulines s'est sans doute produit au cours de l'évolution des métazoaires, lorsque les cellules ont appris à se reconnaître. Initialement, cette structure a peut-être servi à l'identification du soi ; puis elle est devenue capable de reconnaître aussi des

antigènes, avant de figurer dans les immunoglobulines.

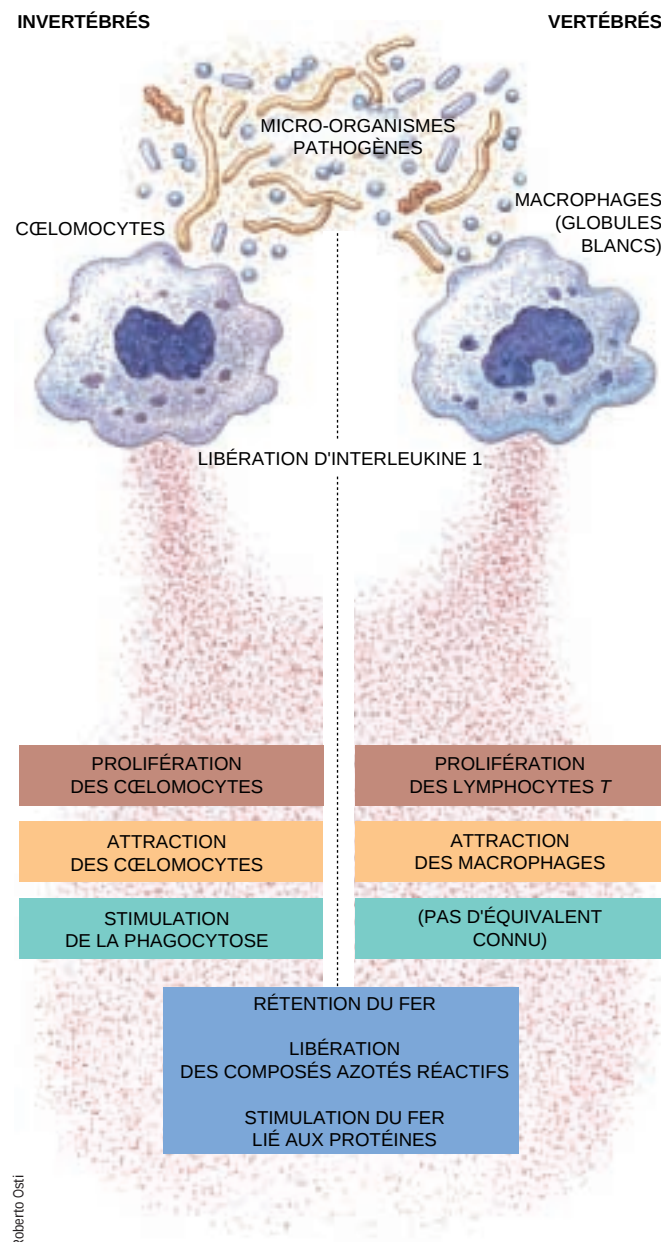
L'hémoline, protéine isolée du sang de certains papillons, appartient à la superfamille des immunoglobulines. Elle se lie aux microbes et participe à leur élimination. D'autres molécules de la superfamille ont été identifiées chez divers invertébrés (des sauteuses et des mouches) et chez des vertébrés inférieurs. Ainsi, les réactions immunitaires fondées sur les anticorps, bien qu'elles soient l'apanage des vertébrés, sont issues des mécanismes de défense des invertébrés.

Un précurseur de la réaction immunitaire

L'évolution semble également avoir conservé la plupart des signaux qui commandent les mécanismes de défense des invertébrés. Nous avons isolé, chez des invertébrés, des molécules qui ressemblent aux cytokines des vertébrés. Les cytokines sont des protéines libérées par diverses cellules immunitaires (ou non) activées qui stimulent ou inhibent d'autres cellules du système immunitaire, ou qui agissent sur divers organes. Les interférons, les interleukines 1 et 6, et le facteur nécrosant des tumeurs, le TNF, sont des cytokines. Ces molécules régulent toutes les étapes de l'immunité des vertébrés.

Pour plusieurs raisons, nous pensons que les invertébrés produisent de l'interleukine 1 ou une cytokine ancestrale similaire. D'abord, ces molécules contrôlent certains mécanismes immunitaires primitifs des vertébrés. En outre, comme la structure et la fonction défensive de l'interleukine 1 sont analogues chez de nombreux vertébrés, nous supposons qu'il devait exister un précurseur. Enfin, les macrophages (les globules blancs qui produisent l'interleukine 1) sont présents chez toutes les espèces animales.

À partir du fluide qui emplit l'étoile de mer *Asterias forbesi*, nous avons extrait une protéine qui ressemble beaucoup à l'interleukine 1 : elle a les mêmes propriétés physiques, chimiques et biologiques ; elle stimule les cellules des vertébrés qui sont sensibles à l'interleukine 1 ; les anticorps qui reconnaissent cette interleukine humaine s'y fixent également. Ultérieurement, nous avons observé que de nombreux invertébrés synthétisent des molécules apparentées aux cytokines des vertébrés. Les vers et les tuniciers, par exemple, produisent des substances analogues à l'interleukine 1 et au TNF. De plus, une chenille du tabac



Roberto Osti

3. LA LIBÉRATION DE CYTOKINES stimule plusieurs dizaines de fonctions, chez les invertébrés comme chez les vertébrés, notamment des fonctions de défense. Les auteurs ont montré que l'interleukine 1 (une cytokine) de l'étoile de mer a des fonctions de défense similaires, voire identiques, à celles qu'elle déclenche chez les vertébrés.

contient des molécules qui ressemblent aux interleukines 1 et 6. Ainsi, les invertébrés fabriquent des équivalents des trois principales cytokines des vertébrés.

Les cytokines des invertébrés semblent commander les réactions de protection de la même façon que les cytokines des vertébrés, dans les mécanismes de l'immunité innée. Nous avons montré que des cellules nommées cœlomocytes (l'équivalent des macrophages) produisent de l'interleukine 1 chez l'étoile de mer ; l'interleukine 1 libérée stimule d'autres cœlomocytes, qui englobent alors les envahisseurs et les éliminent.

De la grenouille au médicament

L'immunologie comparée ne cherche pas seulement, chez les invertébrés, les analogues des dispositifs de défense des vertébrés. Elle étudie, chez ces invertébrés, de nouveaux mécanismes de défense et les retrouve ensuite, parfois, chez les vertébrés.

Par exemple, les invertébrés se défendent avec des protéines antibactériennes. Ces molécules, dont certaines pourraient devenir des médicaments,

sont généralement libérées par les cellules sanguines au début de la réaction immunitaire innée. Le lysozyme est la protéine antibactérienne inducible la plus fréquente que les invertébrés fabriquent ; c'est aussi la première à avoir été isolée. Les insectes produisent aussi du lysozyme quand ils sont infectés ou quand ils sont exposés à des protéines de la paroi des cellules bactériennes. Le lysozyme fait également partie du système de défense innée de l'homme : dans la salive, par exemple, il protège la cavité buccale contre les bactéries.

En 1979, Hans Boman et ses collègues de l'Université de Stockholm avaient découvert, chez le ver à soie *Hyalophora cecropia*, des peptides antibactériens. Ces molécules constituées de quelques acides aminés détruisent les bactéries à des concentrations suffisamment faibles pour ne pas endommager les cellules de l'animal : elles perforent les bactéries, qui éclatent. Récemment, cinq molécules apparentées à ces «cécropines» ont été isolées dans la partie supérieure de l'intestin de porc, où elles contrôlent la flore bactérienne. On cherche aujourd'hui à les utiliser comme médicaments antibactériens.

Jules Hoffmann et ses collègues de l'Université de Strasbourg ont étudié un autre groupe de peptides antibactériens d'insectes, les défensines. Celles-ci ont été isolées chez plusieurs espèces d'insectes et semblent être le groupe de peptides antibactériens le plus fréquent. Comme les cécropines, les défensines sont des protéines assez petites, mais, contrairement aux cécropines, on connaît mal leur mécanisme d'action sur les bactéries. Les défensines des mammifères sont petites également, mais n'ont pas d'autres caractéristiques communes avec les défensines des insectes. Ainsi, les petits peptides antibactériens seraient un des principaux éléments de la défense rapide, chez les animaux.

Diverses espèces de vertébrés inférieurs ont aussi des molécules de défense spécifiques : certaines grenouilles africaines n'ont nul besoin d'antibiotiques après une opération chirurgicale non stérile, alors même qu'elles vivent dans de l'eau contaminée par d'innombrables bactéries. Cherchant ce qui protégeait ces grenouilles, Michael Zasloff isola, en 1987, à l'Institut américain de la santé, deux peptides de leur peau : la magainine 1 et la magainine 2 (*magainine* vient du mot hébreu qui signifie *bouclier*). Ces

Les peptides antimicrobiens des insectes

Depuis la découverte des cécropines et des défensines d'insectes, la liste des peptides antimicrobiens participant à la défense immunitaire des insectes s'est considérablement allongée et dépasse désormais la centaine. Ces molécules sont, pour la plupart, de petite taille et portent des charges positives qui permettent une bonne interaction avec les membranes des micro-organismes. Ils semblent agir comme des détergents faibles. Les peptides antimicrobiens sont synthétisés dans le corps gras de l'insecte, un analogue du foie des vertébrés, et sécrétés dans l'hémolymph (le sang), où les concentrations dépassent notablement le seuil auquel ils sont actifs contre les micro-organismes. La plupart de ces peptides ont un large spectre d'activité contre les bactéries.

Récemment, nous avons isolé un puissant peptide antifongique chez la drosophile, et nous l'avons nommé drosomycine ; sa structure et sa fonction ressemblent beaucoup à celles des peptides antifongiques des plantes. Quelques rares peptides antimicrobiens d'insectes, telle la thanatine qui nous avons isolée d'une punaise, sont actifs à la fois contre les bactéries et contre les champignons. Chaque espèce d'insectes synthétise cinq à six peptides différents. Les gènes qui codent ces peptides ont été isolés chez la drosophile, et l'on a montré que le contrôle de leur expression au cours des réactions immunitaires

ressemble à celui de l'expression de gènes de mammifères au cours des réactions inflammatoires.

C'est notamment le cas de l'activation du gène codant la drosomycine, et de l'activation du gène de l'interleukine 1 qui participe aux réactions inflammatoires chez les mammifères : la plupart des molécules qui interviennent dans ces deux cascades régulatrices présentent des homologies de structure et de fonction, et les promoteurs des gènes cibles de ces cascades ont des séquences régulatrices homologues. Ces données confortent l'hypothèse d'un origine ancestrale commune de certains des mécanismes de la défense immunitaire innée des animaux. De surcroît, des travaux récents ont révélé que plusieurs gènes impliqués dans la défense immunitaire des plantes présentent également des homologies avec les gènes codant les protéines des cascades régulatrices mentionnées. L'immunologie comparée a rapproché les insectes des mammifères. Les analogies qu'elle révèle entre le monde animal et le monde végétal sous-entendent-elles que ces deux mondes ont eu un lointain ancêtre commun ? Ou ces analogies ne sont-elles que le résultat de mécanismes d'évolution convergents ?

Jules HOFFMANN
Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg

molécules agissent sur les bactéries, les champignons et les protozoaires. En outre, les anticorps qui se lient aux magainines se fixent également aux cellules épithéliales humaines, telles celles de la peau et de la paroi intestinale : on doit en conclure que l'homme synthétise aussi des molécules analogues pour se défendre rapidement contre les agents pathogènes.

La découverte d'antibiotiques et de stratégies de défense originales chez les invertébrés devrait encourager les immunologistes à reprendre l'étude de stratégies de défense inédites qui, aujourd'hui, dorment dans les « tiroirs » de la recherche immunologique. Qui sait combien de médicaments restent à découvrir là ?

Les biologistes ont trop négligé l'étude des systèmes de défense des invertébrés. Aujourd'hui, ils découvrent de nouvelles caractéristiques des fonctions de défense, chez tous les êtres vivants, et l'étude d'organismes ancestraux nous renseigne sur le fonctionnement de leurs descendants actuels.

On ne comprendra les réactions immunitaires complexes des vertébrés qu'en analysant des systèmes de défense moins complexes, notamment celui des invertébrés. Les immunologistes cherchent à comprendre les mécanismes de l'évolution, à préciser le fonctionnement du système immunitaire et à appliquer leurs découvertes à la mise au point de traitements. Metchnikoff reste le saint patron de ces recherches.

Gregory BECK est professeur de biologie à l'Université de Boston. Gail HABICHT est professeur de médecine interne à l'Université de Stony Brook.

H.G. BOMAN et D. HULTMARK, *Cell-Free Immunity in Insects*, in *Annual Review of Microbiology*, vol. 41, pp. 103-126, 1987.

G. BECK et G.S. HABICHT, *Primitive Cytokines : Harbingers of Vertebrate Defense*, in *Immunology Today*, vol. 12, n° 3, pp. 180-183, juin 1991.

Jules A. HOFFMAN et C. HETRU, *Insect Defensins : Inducible Antibacterial Peptides*, in *Immunology Today*, vol. 13, n° 10, pp. 411-415, octobre 1992.

Primordial Immunity : Foundations for the Vertebrate Immune System, sous la direction de G. Beck, E.L. Cooper, G.S. Habicht et J.J. Marchalonis, numéro spécial d'*Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 712, 31 mars 1994.

Les requins et l'origine de l'immunité des vertébrés

GARY LITMAN

Les requins, qui existent depuis plus de 450 millions d'années, nous renseignent sur l'évolution du système immunitaire.

Il y a quelque 500 millions d'années, l'ancêtre de tous les vertébrés à mâchoires apparut dans les eaux chaudes de la vaste mer primitive qui recouvrait la Terre. On connaît mal cet animal, mais certains paléontologues supposent qu'il ressemblait aux placodermes, des poissons plus tardifs, connus par les fossiles qu'ils ont laissés. Ces créatures, longues parfois de sept mètres, étaient recouvertes de plaques osseuses qui protégeaient la tête et le thorax.

Retrouver un placoderme vivant est un rêve de bien des biologistes, car nous aurions alors un témoin de l'évolution ; nous pourrions observer comment fonctionnait le système immunitaire primitif, l'un des constituants les plus complexes des organismes vivants, dont l'apparition suivit de peu celle des vertébrés à mâchoires. Cette transition est l'une des principales étapes de l'évolution, car elle a favorisé l'apparition d'animaux plus évolués, notamment les animaux terrestres, et finalement l'homme. Des systèmes immunitaires complexes et adaptatifs sont vraisemblablement apparus avec les premiers vertébrés. Les systèmes immunitaires des invertébrés d'aujourd'hui, qui ressemblent probablement à ceux de leurs ancêtres, n'ont pas cette capacité d'adaptation.

Toutefois, les placodermes et leurs ancêtres ont disparu depuis longtemps. Le rêve est-il anéanti ? Non, car ces animaux ont laissé des descendants qui leur ressemblent : les requins, les raies et les chimères (des poissons marins cartilagineux aux dents broyeuses). Ces animaux, dont le système immunitaire a sans doute peu changé, voire pas

du tout, depuis leur apparition, il y a quelques centaines de millions d'années, nous donnent un aperçu de cette période ancienne.

Avec mes collègues, nous étudions le système immunitaire de quelques-uns de ces animaux. Comme on s'y attendait, ce système immunitaire diffère de celui d'animaux plus récents, tels les grenouilles, les singes ou l'homme. En revanche, nous avons découvert que ces systèmes immunitaires ancestraux protègent aussi bien, si ce n'est mieux, que leurs équivalents plus récents contre les maladies et contre les infections.

Cela n'est peut-être pas très surprenant : la sous-classe des élasmobranches, à laquelle appartiennent les requins et les raies, est apparue il y a plus de 450 millions d'années (*Homo sapiens sapiens* a tout au plus 200 000 ans) et elle a survécu à plusieurs extinctions en masse qui ont éliminé d'innombrables espèces. Ce succès évolutif tient sans doute partiellement à une efficacité particulière de leur système immunitaire. En identifiant les caractéristiques du système immunitaire des élasmobranches, nous préciserons le fonctionnement des défenses humaines.

Double immunité

Le système immunitaire assure une double protection : par l'immunité humorale et par l'immunité cellulaire. Les agents de l'immunité humorale sont les globules blancs nommés lymphocytes *B*, qui produisent des anticorps ; présentes à la surface des lymphocytes *B*, ces molécules se lient

aux molécules étrangères, les antigènes, portées par les bactéries et les virus nuisibles qui envahissent parfois le sang. Une fois ces complexes antigènes-anticorps formés, d'autres cellules immunitaires détruisent les bactéries et les virus. L'homme a cinq principaux types d'anticorps, ou immunoglobulines.

Chaque lymphocyte *B* produit un seul type d'anticorps, qui reconnaissent tous le même antigène. Dès qu'un anticorps se lie à l'antigène dont il est spécifique, le lymphocyte *B* qui porte l'anticorps est stimulé : il prolifère tout en sécrétant les anticorps. La plupart des milliards de lymphocytes *B* de l'organisme fabriquent des anticorps tous différents : quand un lymphocyte *B* naît, un mécanisme génétique, qui associe des composantes aléatoires et innées, lui confère la capacité de fabriquer un unique type de « récepteur » (la partie de l'anticorps qui se lie à l'antigène). C'est cette diversité des récepteurs d'antigènes qui confère à l'immunité humorale son vaste champ d'action. Le terme « humoral » provient de ce que les anticorps sont libérés dans les liquides corporels, jadis nommés humeurs.

D'autres globules blancs nommés lymphocytes *T* assurent l'immunité cellulaire. Contrairement aux lymphocytes *B*, les lymphocytes *T* ne produisent pas d'anticorps, mais reconnaissent les antigènes portés par d'autres cellules, grâce à leurs récepteurs. Ils interviennent, par exemple, dans les rejets de greffes et dans l'élimination des cellules tumorales.

L'organisme reconnaît les antigènes étrangers grâce aux anticorps et aux

récepteurs des lymphocytes *T*. Bien que les cellules de l'immunité humorale et celles de l'immunité cellulaire soient différentes, elles coopèrent au cours des réactions immunitaires. Ainsi, les lymphocytes *T* règlent le fonctionnement des lymphocytes *B*.

À certains égards, le système immunitaire des requins ressemble à celui de l'homme. Les requins ont une rate qui, comme chez l'homme, produit beaucoup de lymphocytes *B*. Quand un requin est immunisé, c'est-à-dire quand on provoque une réaction immunitaire par injection d'un antigène, ses lymphocytes *B* produisent des anticorps. De même pour l'immunité cellulaire : comme l'homme, les requins ont un thymus qui libère les lymphocytes *T* après une phase de maturation. De surcroît, les lymphocytes *T* des requins portent des récepteurs, et nous avons montré que la diversité de ces récepteurs résulte des mêmes mécanismes génétiques que ceux qui assurent la diversité des anticorps humains. Les lymphocytes *T* des requins sont également responsables des rejets de greffes, mais, au moins dans le cas des greffes de peau, le rejet est moins rapide que chez l'homme (il survient au bout de plusieurs semaines seulement).

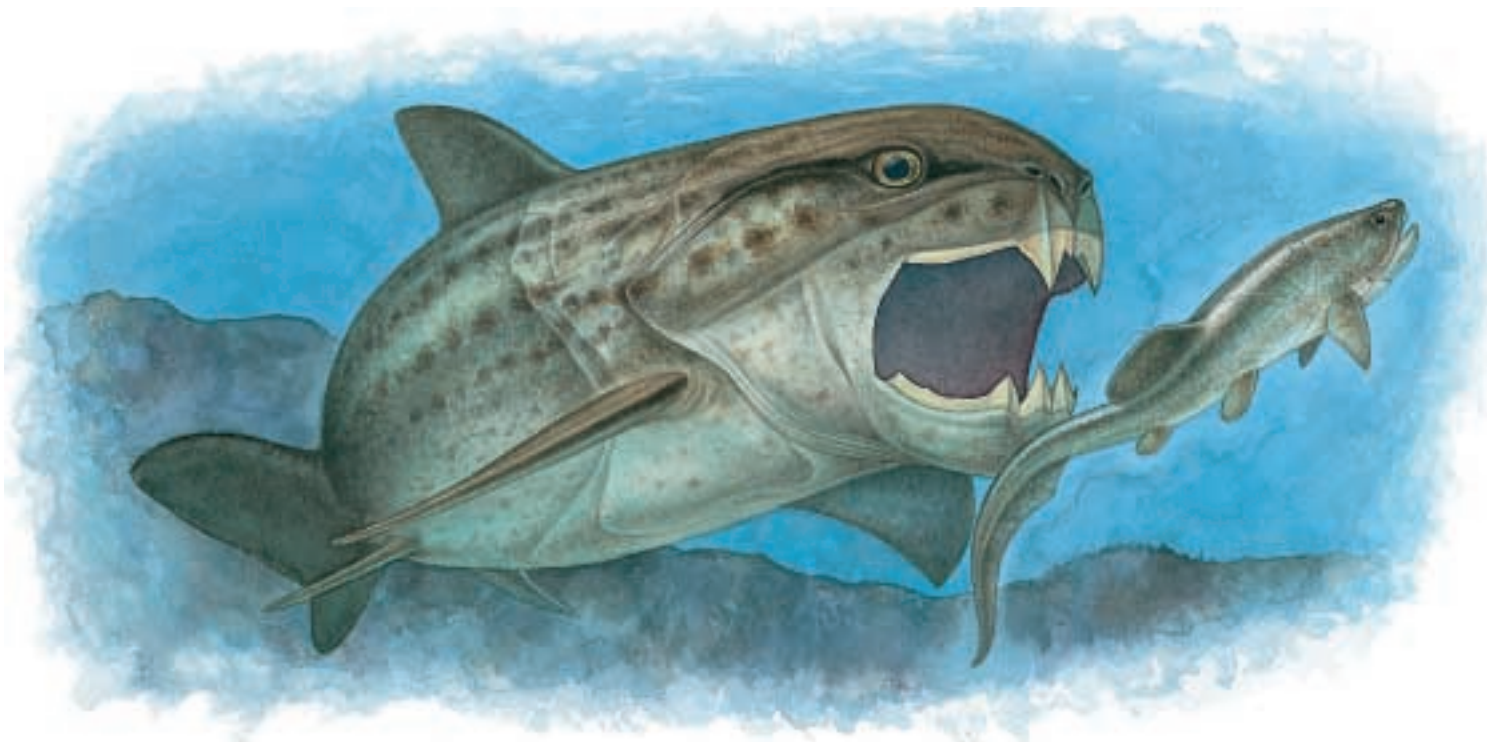
Malgré ces ressemblances, le système immunitaire d'un poisson cartilagineux tel que le requin diffère de celui de l'homme par des aspects importants. Par exemple, les poissons cartilagineux ont seulement quatre classes d'immunoglobulines (l'une d'elles ressemble à une des cinq classes d'immunoglobulines humaines). De plus, les anticorps du requin n'ont pas la précision qui permet aux anticorps humains de distinguer des types de bactéries quasi semblables. Enfin, le système de défense des requins est dépourvu d'un mécanisme qui, chez l'homme, améliore la lutte contre les agents infectieux : chez l'homme, la liaison entre les anticorps et leur antigène est renforcée lors des réactions immunitaires prolongées.

Pour autant, le système immunitaire des requins n'est pas moins bien adapté aux besoins de l'organisme que celui de l'homme ou des autres mammifères. La nature spécifique de ce système immunitaire ancestral reflète tous les détours qu'a suivis le système immunitaire au cours de l'évolution : l'évolution, au moins en ce qui concerne le système immunitaire, n'a pas toujours progressé avec l'inexorable continuité qu'on lui attribue souvent.

Un récepteur par antigène

Nous avons surtout étudié le système immunitaire humoral du requin à cornes californien, un animal tacheté d'une cinquantaine de centimètres de long. Chez cet animal, comme chez tous les vertébrés, la diversité des récepteurs des antigènes est d'origine génétique. Chaque récepteur antigénique est constitué de deux protéines (des enchaînements d'acides aminés) : une «chaîne lourde» et une «chaîne légère». À de rares exceptions près, un anticorps est constitué de deux paires de chaînes et a, ainsi, deux sites récepteurs d'antigènes. La nature et l'arrangement des acides aminés de la chaîne lourde et de la chaîne légère déterminent le récepteur et, par là même, l'antigène qui s'y lie.

Quel que soit leur site de production, les chaînes d'acides aminés sont codées par des gènes du noyau cellulaire. Ainsi les récepteurs des antigènes sont des chaînes d'acides aminés définies par des gènes des lymphocytes *B*. Trois types de segments géniques assurent la production des récepteurs des antigènes : le segment *V* (pour *variable*), *D* (pour *diversité*) et *J* (pour *jonction*). Les acides aminés de la chaîne lourde sont codés par ces trois types de segments, tandis que la chaîne légère est



1. LES PLACODERMES, dont il ne reste que des fossiles, auraient été parmi les premiers animaux à bénéficier d'un système immunitaire adaptable et complexe.