

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.

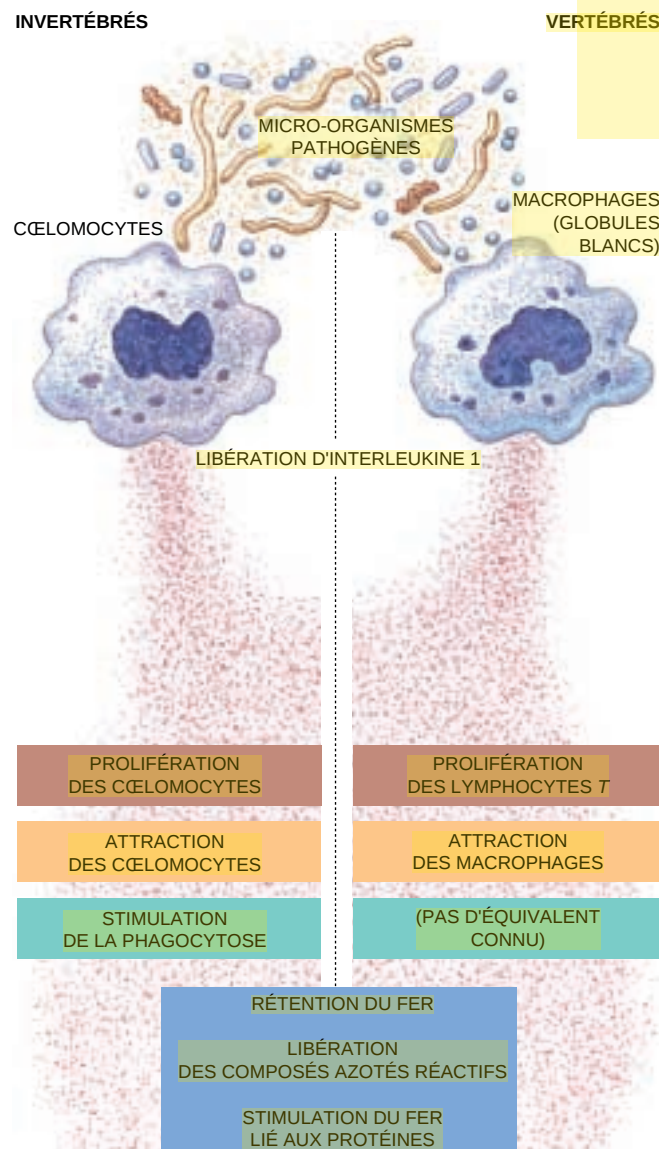
L'hémoline, protéine isolée du sang de certains papillons, appartient à la superfamille des immunoglobulines. Elle se lie aux microbes et participe à leur élimination. D'autres molécules de la superfamille ont été identifiées chez divers invertébrés (des sautelles et des mouches) et chez des vertébrés 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