

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

**D**epuis 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.

---