



l'habitat ouvert du II^e siècle avant notre ère ne sera jamais déplacé ou enfermé dans un *oppidum* (à droite).

découvertes. Une partie de ces dernières se trouve dans des collections privées, dont le nombre d'objets officiellement inventoriés est à considérer comme un minimum : 1 500 objets de bronze et une centaine en fer, 1 055 monnaies, 518 bracelets et 700 perles de verre. Un nombre important d'objets inachevés et de chutes témoigne de la fabrication sur place du verre, de la réduction et du forgeage des métaux. La frappe de monnaies d'or et d'argent, dont les débuts sont à dater du III^e siècle avant notre ère, est bien mise en évidence. L'importance du commerce se manifeste par la présence de monnaies non seulement celtiques, mais aussi originaires d'Italie, de Grèce, d'Égypte ou de Carthage.

Dans une situation topographique identique – une petite hauteur dans une campagne fertile –, l'habitat de Roseldorf a livré 1 500 monnaies. Ici aussi, l'éventail des productions était très large, la frappe de monnaies et le commerce à longue distance étaient développés. À la différence de Némce, les fouilles ont révélé la présence de plusieurs sanctuaires, affirmant ainsi, au-delà de la fonction économique, le rôle de cet habitat dans la sphère religieuse.

Dans les années 2000, les prospections géophysiques à Némce et à Roseldorf ont révélé une organisation interne de l'habitat, qui est délimité par une palissade. Il n'y a cependant aucune trace de fortifications comme on en connaît sur les *oppida*. Némce et Roseldorf se sont développés à partir du III^e siècle avant notre

ère, et sont donc beaucoup plus anciens que les *oppida*.

Comment s'explique alors l'existence, au sein de l'espace celtique, d'agglomérations tantôt fortifiées (les *oppida*), tantôt ouvertes ? On suppose aujourd'hui que les agglomérations d'artisans, construites naturellement dans des régions riches sur des nœuds de communication, représentent le début du processus d'urbanisation en Europe moyenne et qu'elles ont largement précédé le phénomène des *oppida*. En général, ces derniers ont été construits artificiellement en une seule fois sur des sommets jusqu'à inhabités ou réservés à des fonctions religieuses. Puisqu'ils étaient puissamment fortifiés, leur fonction de défense est flagrante.

Il est clair aujourd'hui qu'une fortification n'est pas un élément indispensable pour parler de ville. À l'inverse, la situation des *oppida* sur des hauteurs peu praticables est une impasse pour le processus d'urbanisation. Même dans la structuration des habitats celtiques, les *oppida* de hauteur semblent extravagants et se distinguent nettement du mouvement antérieur de concentration de l'habitat. Celui-ci est représenté par les centres de production et de commerce, il est achevé quand ces centres eux-mêmes sont fortifiés. L'*oppidum* de Manching (Bavière) représente bien cette évolution (voir la figure 7), puisqu'ici une agglomération d'artisans de plaine a été fortifiée dans les dernières décennies de son existence sans être déplacée de la plaine du Danube.

Une énigmatique mutation urbaine

Pourquoi les autres agglomérations d'artisans d'Europe centrale ont-elles été généralement abandonnées au profit de grandes fortifications perchées sur les hauteurs proches ? Cela reste difficile à expliquer. Les centres de production ouverts ont été créés progressivement à l'initiative des artisans et des commerçants, sans l'intervention d'un pouvoir coercitif, ce qui se manifeste dans l'anarchie de leur plan. En revanche, le choix des sites en hauteur, utilisés souvent antérieurement pour des activités religieuses, et le développement d'une fortification continue, qui désormais sépare radicalement un espace urbain du monde rural, peuvent être interprétés comme la mise sous contrôle par l'aristocratie de l'économie des centres de

production. Quoi qu'il en soit, les *oppida* réunissent effectivement les artisans, les commerçants et l'aristocratie, qui s'installe en ville dans un habitat enclos analogue aux grosses fermes rurales – les *aedificia* décrits par César –, où elle réside habituellement. La fortification sert moins à la défense qu'à l'expression symbolique de la communauté urbaine et au contrôle des mouvements des gens et des denrées.

La civilisation du Hallstatt a connu une urbanisation limitée de la Bourgogne à la Bohême (la Heuneburg en Allemagne ou Vix en France) ; elle disparaît assez brusquement au V^e siècle avant notre ère. La civilisation laténienne des IV^e et III^e siècles, période de sa plus grande expansion, présentait un habitat dispersé dans la campagne, les rares agglomérations regroupant quelques familles autour d'une résidence aristocratique ou d'un sanctuaire.

Les artisans étaient à cette époque éparpillés dans la nature, ce qui n'empêche pas leurs productions d'être remarquables. La progression des importations et d'un système monétaire intervenant dans la vie quotidienne explique le développement d'agglomérations où les marchands se rencontraient et où les artisans se concentraient. Tout naturellement, ce processus s'est déroulé en plaine le long des routes et près des fleuves, là où aboutissaient les voies de circulation. Il aurait dû se poursuivre et conduire les artisans et les marchands, qui se concentraient dans les centres de production, à gagner toujours plus en puissance puisqu'ils fournissaient à la fois les armes, les objets de la vie quotidienne, et le vin des banquets...

Dès lors, la création de véritables villes sur les antiques fortifications en hauteur, à partir de la moitié du II^e siècle avant notre ère, apparaît comme une sorte de révolution culturelle sans justification économique. Seule capable de conduire une telle transformation sociale, l'aristocratie guerrière a-t-elle voulu reprendre en main la classe des marchands et des artisans ? Nous ne savons répondre. Le faire sera la tâche de jeunes chercheurs tels que Gilles Pierrevelcin, qui a consacré sa thèse aux relations entre la Bohême et la France à l'âge du Fer. Au vu des résultats déjà obtenus en corrélant les travaux français et tchèques, on peut espérer qu'une nouvelle association entre les archéologues des deux pays fera progresser ces questions. ■

Des microbes à l'**attaque** du noyau

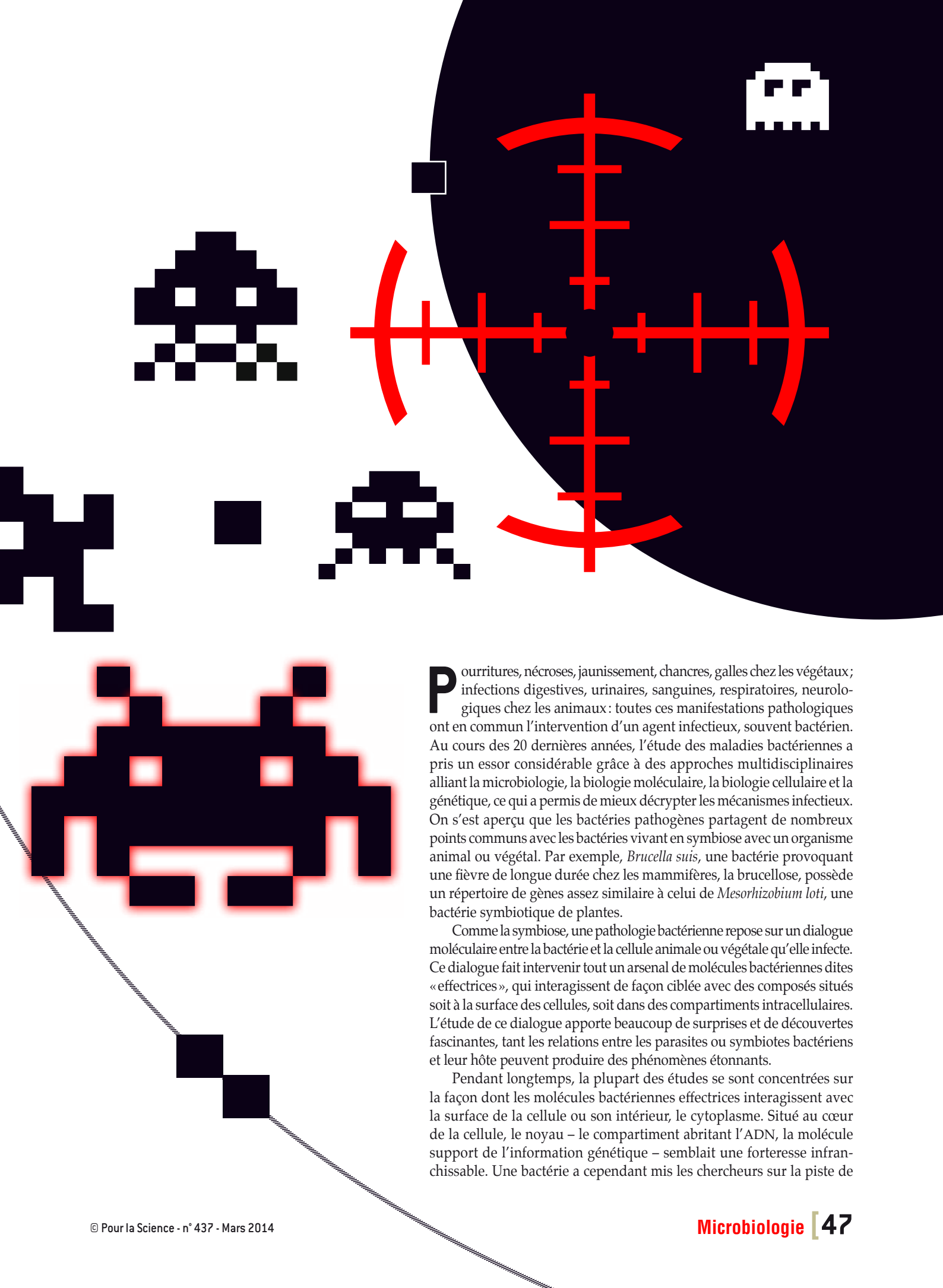
Hélène Bierne et Pascale Cossart

Le noyau, le compartiment contenant le matériel génétique de la cellule, n'est pas à l'abri d'agressions par les bactéries. Des molécules bactériennes, voire certaines bactéries elles-mêmes, piratent cet ordinateur cellulaire.

L'ESSENTIEL

- Certaines bactéries attaquent directement le noyau des cellules végétales ou animales.
- Ces bactéries injectent dans le noyau des molécules qui modifient l'expression des gènes de la cellule à leur avantage.
- Les mécanismes en jeu agissent soit sur le message génétique, soit sur l'accessibilité des gènes à la machinerie de transcription.
- Ils permettent de développer de nouveaux outils biologiques et de mieux comprendre la fonction des gènes.

© Pour la Science - Radkoalashutterstock.com



Pourritures, nécroses, jaunissement, chancres, galls chez les végétaux ; infections digestives, urinaires, sanguines, respiratoires, neurologiques chez les animaux : toutes ces manifestations pathologiques ont en commun l'intervention d'un agent infectieux, souvent bactérien. Au cours des 20 dernières années, l'étude des maladies bactériennes a pris un essor considérable grâce à des approches multidisciplinaires alliant la microbiologie, la biologie moléculaire, la biologie cellulaire et la génétique, ce qui a permis de mieux décrypter les mécanismes infectieux. On s'est aperçu que les bactéries pathogènes partagent de nombreux points communs avec les bactéries vivant en symbiose avec un organisme animal ou végétal. Par exemple, *Brucella suis*, une bactérie provoquant une fièvre de longue durée chez les mammifères, la brucellose, possède un répertoire de gènes assez similaire à celui de *Mesorhizobium loti*, une bactérie symbiotique de plantes.

Comme la symbiose, une pathologie bactérienne repose sur un dialogue moléculaire entre la bactérie et la cellule animale ou végétale qu'elle infecte. Ce dialogue fait intervenir tout un arsenal de molécules bactériennes dites « effectrices », qui interagissent de façon ciblée avec des composés situés soit à la surface des cellules, soit dans des compartiments intracellulaires. L'étude de ce dialogue apporte beaucoup de surprises et de découvertes fascinantes, tant les relations entre les parasites ou symbiotes bactériens et leur hôte peuvent produire des phénomènes étonnants.

Pendant longtemps, la plupart des études se sont concentrées sur la façon dont les molécules bactériennes effectrices interagissent avec la surface de la cellule ou son intérieur, le cytoplasme. Situé au cœur de la cellule, le noyau – le compartiment abritant l'ADN, la molécule support de l'information génétique – semblait une forteresse infranchissable. Une bactérie a cependant mis les chercheurs sur la piste de

Glossaire

Noyau : Compartiment de la cellule qui contient son génome.

ADN : Molécule portant le génome, formée de maillons, les nucléotides, organisés en une double hélice.

L'ADN n'a que quatre types de nucléotides, distingués par la nature de leur base : adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C).

Chromatine : Fibre constituée de l'ADN enroulé autour de protéines nommées histones.

Marques épigénétiques : Modifications chimiques de la chromatine. Leur ensemble constitue l'épigénome.

Promoteur : Segment d'ADN situé en amont d'un gène, qui détermine l'amorçage de sa transcription.

« la guerre nucléaire bactérienne » : *Agrobacterium tumefaciens*, un pathogène de plante dont nous verrons l'extraordinaire pouvoir d'insérer des fragments de son propre ADN dans les chromosomes d'une cellule. À la suite de cet exemple précurseur découvert dans les années 1970, des recherches récentes, menées en particulier à l'Institut Pasteur, à Paris, ont identifié d'autres facteurs bactériens capables d'agir directement dans le noyau.

Nous illustrerons par quelles stratégies et sur quels éléments du noyau ces facteurs – que nous avons nommés nucléomodulines – agissent. Nous aborderons aussi un phénomène plus intrigant encore, la capacité que présentent certaines espèces bactériennes d'envahir elles-mêmes le noyau.

Ces nouveaux résultats sont essentiels à la compréhension des mécanismes de déclenchement des infections bactériennes. Ils ont aussi des implications en génie génétique, avec la perspective de corriger des gènes défectueux, et aussi en agriculture, avec la mise au point de nouvelles plantes génétiquement modifiées, ou encore en recherche fondamentale, avec la conception d'outils visant à explorer la fonction de nos gènes.

La plupart des cellules animales et végétales présentent un noyau, qui contient l'essentiel du matériel génétique de la cellule. C'est pourquoi on les nomme cellules eucaryotes (du grec *eu*, vrai, et *karyon*, noyau). Délimité par une enveloppe ponctuée de pores, qui régulent les échanges moléculaires entre le noyau et le cytoplasme, le noyau est le centre d'information et d'administration de la cellule.

Le noyau, un ordinateur cellulaire

Le noyau a deux fonctions majeures : il stocke le matériel génétique, l'ADN, et coordonne les activités de la cellule. Tel un ordinateur central, il pilote les réactions chimiques se déroulant dans le cytoplasme, notamment la synthèse des protéines et le métabolisme, et contrôle la façon dont les cellules se multiplient. Les bactéries pathogènes perturbent ces deux fonctions. Elles sont capables de modifier le message génétique et les instructions que le noyau transmet à la cellule.

Si les mécanismes en jeu sont propres à chaque bactérie, ils agissent tous sur un même élément du noyau : la chromatine.



1. GALLE DU COLLET causée par la bactérie *Agrobacterium tumefaciens*, observée sur les racines lors de l'arrachage d'un pommier (a). La bactérie *Xanthomonas campestris* (ici *Xanth. camp. pv. vesicatoria*) infecte d'abord les feuilles, puis les fruits, ici de plants de tomates (b).

COMMENT DES BACTÉRIES AGISSENT

La plupart des bactéries qui attaquent le noyau des cellules perturbent son fonctionnement en modifiant l'expression de gènes. Dans le noyau, l'ADN, qui porte le message génétique de la cellule, est enroulé autour de protéines nommées histones, formant une longue fibre qui s'enroule à son tour sur elle-même, la chromatine (1). Les bactéries agissent soit sur l'ADN de la cellule hôte, soit sur la structure de la chromatine. Chez les plantes, les deux bactéries les mieux connues pour pirater le noyau mettent en œuvre la première stratégie.

La bactérie *Agrobacterium tumefaciens*, responsable de la galle du collet, injecte dans la cellule végétale un fragment d'ADN, l'ADN Ti, et diverses protéines qui orchestrent son insertion dans le noyau et dans le génome de la cellule hôte, à l'endroit d'une cassure de l'ADN. La cellule exprime alors les gènes du fragment (2). L'ADN Ti est devenu un outil moléculaire important pour la création de plantes génétiquement modifiées : aménagé par génie génétique, il permet d'intégrer des gènes étrangers dans le génome de diverses plantes.

La bactérie *Xanthomonas campestris*, elle, injecte une protéine nommée TAL. Cette dernière se lie à une séquence du génome qui contrôle l'activité de gènes favorisant l'infection (3). TAL reconnaît une séquence d'ADN donnée grâce à une sorte de code que l'on utilise aujourd'hui pour cibler n'importe quelle séquence d'ADN et agir sur elle.

Au sein du noyau, l'ADN s'organise en une double hélice qui s'enroule, tel le fil d'une bobine, autour de protéines nommées histones. L'ensemble forme une fibre, la chromatine, qui s'enroule sur elle-même plus ou moins fortement, de façon dynamique (voir l'encadré ci-dessous). La chromatine porte ainsi les gènes, les unités d'information qui codent les instructions permettant à la cellule de produire des protéines spécifiques.

La chromatine est organisée en chromosomes (23 paires chez l'homme). Pendant la division cellulaire, les chromosomes se compactent fortement, prenant une forme caractéristique « en croix ». Lorsque les cellules ne sont pas en division, les chromosomes forment une fibre plus relâchée, mais qui peut se compacter localement, ce qui joue un rôle majeur sur la façon dont les informations contenues dans les gènes sont lues.

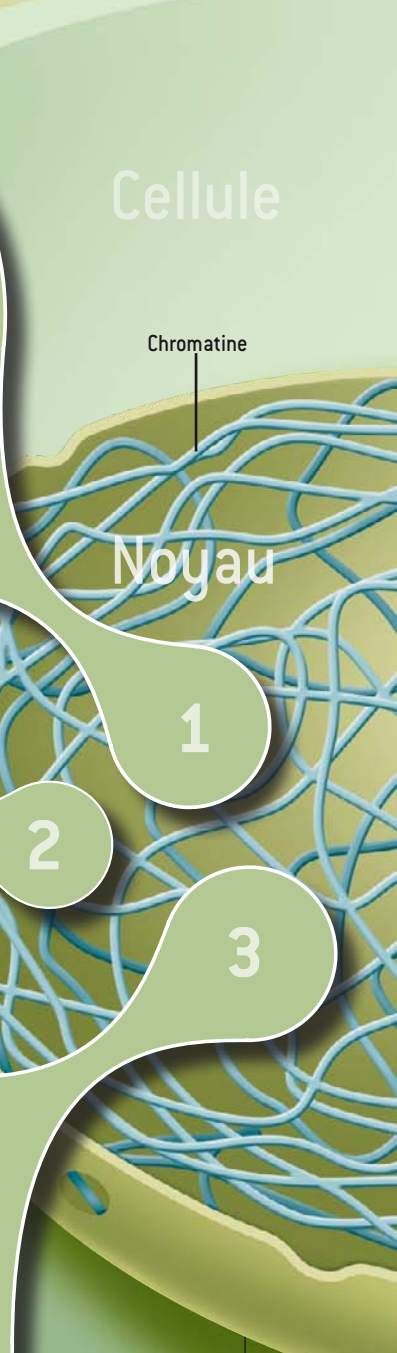
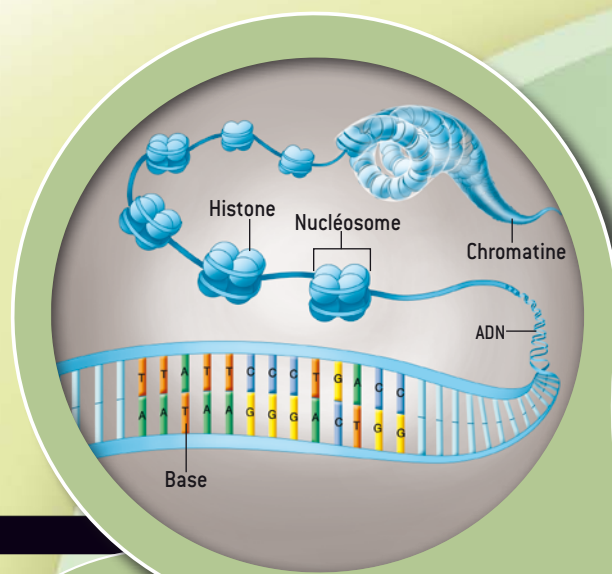
Quand la chromatine a une structure compacte, les gènes ne peuvent être lus et sont inactifs ; pour que les gènes s'activent, il faut au préalable que la structure de la chromatine s'ouvre. Il existe ainsi deux codes dans le noyau : le code génétique, qui permet de lire la séquence d'ADN, et

le code dit épigénétique, qui dicte l'état de compaction de la chromatine et, par là même, la façon dont ce texte est lu, c'est-à-dire la façon dont les gènes fonctionnent.

La compaction de la chromatine dépend de modifications chimiques de l'ADN et des histones, et c'est la combinaison de ces modifications qui est à la base du code épigénétique. L'ADN peut être modifié par la méthylation (l'addition d'un groupe méthyle) de l'un de ses constituants (la base C, ou cytosine) ; les histones, quant à elles, peuvent subir une acétylation (addition d'un groupe acétyle), une phosphorylation

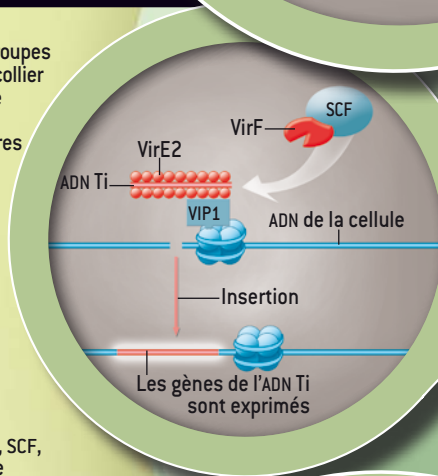
(addition d'un groupe phosphate) ou une méthylation. Les diverses combinaisons de modifications chimiques créent des sites de reconnaissance pour des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine (par exemple le glissement des histones le long de l'ADN). Ce remodelage régule l'accessibilité des gènes aux protéines qui permettent de les lire – les facteurs de transcription.

Les modifications de la chromatine sont mises en place par des enzymes qui agissent au sein de grands ensembles multiprotéiques nommés complexes de remodelage de la



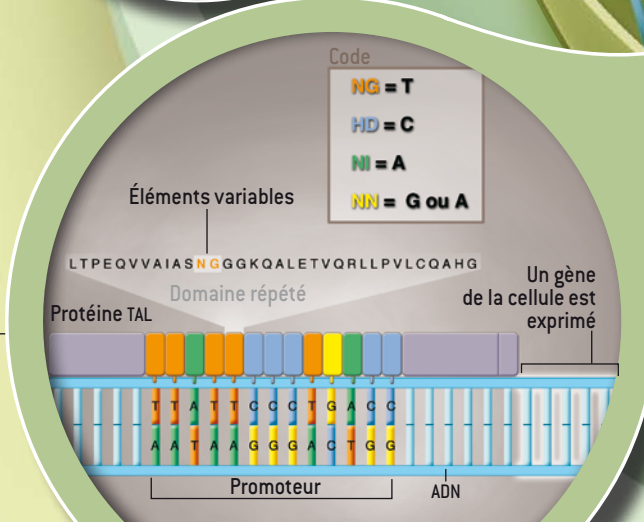
SUR LES GÈNES

1 Dans le noyau, l'ADN, enroulé autour de groupes de huit protéines, les histones, forme un collier de perles (les nucléosomes) qui s'enroule encore sur lui-même, constituant la chromatine. L'ADN est composé de deux chaînes complémentaires construites avec quatre éléments, distingués par leurs extrémités – les bases A, T, G, C.



2 *Agrobacterium* injecte dans la cellule un fragment d'ADN, Ti. Protégé par les protéines bactériennes VirE2, Ti entre dans le noyau et se lie à la chromatine avec l'aide d'une protéine de la plante, VIP1. La protéine bactérienne VirF détourne alors un complexe protéique de la plante, SCF, qui élimine VirE2. Ti s'insère dans l'ADN de la plante à des endroits où l'ADN est cassé, et les gènes portés par Ti sont exprimés.

3 La protéine TAL de *Xanthomonas* se lie à un promoteur spécifique de la cellule hôte – une séquence qui contrôle l'activité de gènes – grâce à la répétition d'un domaine dont deux éléments (acides aminés) varient. Selon ces éléments, chaque domaine reconnaît une base précise de l'ADN. La protéine TAL déclenche ainsi l'expression de gènes de la cellule qui modifient le fonctionnement cellulaire.



chromatine. Ce sont ces complexes qui déterminent l'activité des gènes.

Cette variabilité dans la fonctionnalité des gènes explique pourquoi, au sein d'un même organisme, les cellules peuvent présenter une grande diversité de formes et de propriétés. Chez l'homme, il existe à peu près 200 types cellulaires, qui contribuent à la formation des différents tissus et organes. Par exemple, une cellule nerveuse et une cellule intestinale n'ont ni la même forme ni la même fonction, alors qu'elles ont le même patrimoine génétique, c'est-à-dire la même séquence d'ADN. Elles se distinguent par la façon dont cette séquence est lue; cela tient en partie à des différences épigénétiques.

Les modifications épigénétiques sont transmissibles et permettent aux cellules de garder leur spécificité lorsque les tissus se renouvellent. Mais elles peuvent aussi être provoquées par des agents de l'environnement. Les anomalies de l'ADN (les mutations), comme celles de la chromatine (les épimutations), contribuent au déclenchement de maladies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, neurologiques et infectieuses, en changeant la séquence des gènes ou leur activité.

Si l'on compare le noyau à un ordinateur, l'ADN serait le disque dur, qui stocke les données, et les modifications chimiques de la chromatine correspondraient à des logiciels qui participent au traitement des données. Tels des virus informatiques, les bactéries pathogènes interviennent sur ces deux systèmes.

Le génome détourné au profit de la bactérie

Les premières découvertes d'une attaque bactérienne du noyau des cellules eucaryotes ont eu lieu chez les végétaux. Au début des années 1970, les équipes de Jeff Schell et Marc Van Montagu à l'Université de Gand, en Belgique, ont mis en lumière une remarquable propriété d'une bactérie pathogène des plantes (ou phytopathogène), *Agrobacterium tumefaciens*. Cette bactérie est responsable de la galle du collet, maladie qui touche plus de 600 espèces de plantes et qui se traduit par la formation de tumeurs à la base de la tige (le collet) et dans les racines (voir la figure 1a). Les biologistes ont montré qu'*Agrobacterium tumefaciens* modifie génétiquement la cellule végétale qu'elle cible. Cette propriété est d'ailleurs à

l'origine de la création, en biotechnologie, des organismes génétiquement modifiés (OGM) chez les plantes d'intérêt agricole (voir l'encadré page 48). Lors de l'infection, la bactérie injecte un fragment de son matériel génétique, l'ADN Ti (ou plasmide Ti), dans la cellule végétale. L'ADN Ti s'intègre au génome de la plante hôte et la cellule infectée se met à exprimer les différentes protéines codées par le fragment Ti. La production de ces protéines entraîne la prolifération

Tels des virus informatiques, les bactéries pathogènes sont capables de modifier le « disque dur » et les « logiciels » des cellules.

incontrôlée des cellules modifiées et la formation de tumeurs, ainsi que la production par ces tumeurs de nutriments essentiels à la vie de la bactérie.

Des recherches plus récentes, menées à la fin des années 2000, ont révélé qu'*Agrobacterium* n'injecte pas seulement l'ADN Ti dans la cellule végétale, mais aussi plusieurs protéines effectrices qui lui servent d'escorte. Elles permettent à Ti de voyager dans le cytoplasme, de franchir la membrane nucléaire, d'accéder à la chromatine et de s'intégrer dans le génome là où l'ADN présente des cassures. C'est donc par un mécanisme très élaboré qu'*Agrobacterium* pirate le génome de la cellule végétale. Ce « stratagème » efficace permet à la bactérie de s'installer dans le tissu de la plante colonisée.

Un autre phytopathogène est à l'origine d'une deuxième découverte importante, réalisée en 2007 par les équipes d'Ulla Bonas et de Thomas Lahaye à l'Université Martin-Luther, à Halle, en Allemagne. Ces biologistes étudient la bactérie *Xanthomonas campestris*, qui s'attaque à une grande variété d'espèces cultivées par l'homme, dont la tomate, le poivron, le citron, le coton et plusieurs céréales. Des taches grisâtres apparaissent sur les feuilles, puis la maladie se propage aux jeunes rameaux et aux bourgeons, entraînant l'irruption de lésions brunes mouillées sur les fruits naissants (voir la figure 1b). La bactérie contourne les défenses immunitaires de ses hôtes en injectant plusieurs protéines effectrices dans la plante. Les chercheurs ont découvert une protéine effectrice capable

de pénétrer dans le noyau et de se lier à des séquences d'ADN qui contrôlent l'activité des gènes, les promoteurs. Ils ont nommé cette protéine bactérienne TAL (pour *Transcription Activator-Like*), car elle a la faculté d'activer l'expression de certains gènes de la plante, d'une façon qui favorise l'infection par la bactérie.

Par la suite, d'autres protéines de la famille TAL ont été découvertes chez le genre *Xanthomonas*. On s'est aussi aperçu que TAL est une arme à double tranchant, car elle augmente l'immunité des plantes qui résistent à ce pathogène. Quel que soit leur effet, les protéines TAL fonctionnent toutes sur le même principe : elles présentent toutes une séquence d'acides aminés – les constituants des protéines – répétée plusieurs fois. Ces répétitions lui permettent de reconnaître des promoteurs de l'ADN par un mécanisme unique qui s'apparente à un code. Ce code a été déchiffré récemment. Il est fondé sur la présence de deux acides aminés hypervariables au sein de chaque séquence répétée d'une protéine TAL. Ces deux acides aminés interagissent spécifiquement avec un constituant de l'ADN – un nucléotide.

COMMENT DES BACTÉRIES

Si certaines bactéries attaquant le noyau des cellules agissent directement sur l'ADN, d'autres modifient la structure de la chromatine. Elles envoient dans le noyau des protéines effectrices qui, en modifiant le degré de compaction de la chromatine, rendent accessibles certains gènes, lesquels seront traduits en protéines, ou au contraire bloquent leur expression.

C'est le cas de trois bactéries responsables de pathologies humaines : *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila* et *Shigella flexneri*. *Listeria* envoie dans le noyau une protéine, LntA, qui relâche la chromatine, permettant l'expression de gènes de l'immunité favorables à la prolifération de la bactérie dans certaines phases de l'infection (1). *Legionella* envoie une protéine, RomA, qui empêche la chromatine de se décompacter. De nombreux gènes de la cellule deviennent moins accessibles à la machinerie qui traduit le génome en protéines, ce qui favorise l'infection (2). *Shigella* envoie une protéine, OspF, qui compacte la chromatine en bloquant une enzyme, MapK, impliquée dans le contrôle du degré de compaction. Des gènes de la réaction inflammatoire, habituellement activés par MapK en cas d'invasion, ne sont pas activés. (3).

© Sophie Jacopin

Grâce à ce code, on peut prédire la séquence d'ADN reconnue par une protéine TAL, au sein des promoteurs de gènes de l'hôte. Ainsi, les répétitions des TAL sont un peu comme un cadenas à chiffres, dont la combinaison peut être ajustée de telle sorte qu'elle corresponde exactement à une séquence d'ADN spécifique. Cette propriété n'a pas manqué d'intéresser les biotechnologistes, qui y ont vu un nouveau moyen de modifier génétiquement les cellules végétales, mais aussi animales. Par exemple, en combinant une séquence répétée TAL avec une enzyme qui coupe l'ADN, on peut découper l'ADN à des endroits particuliers du génome et créer ainsi des mutants. On peut aussi insérer des gènes à ces mêmes endroits et produire des cellules transgéniques.

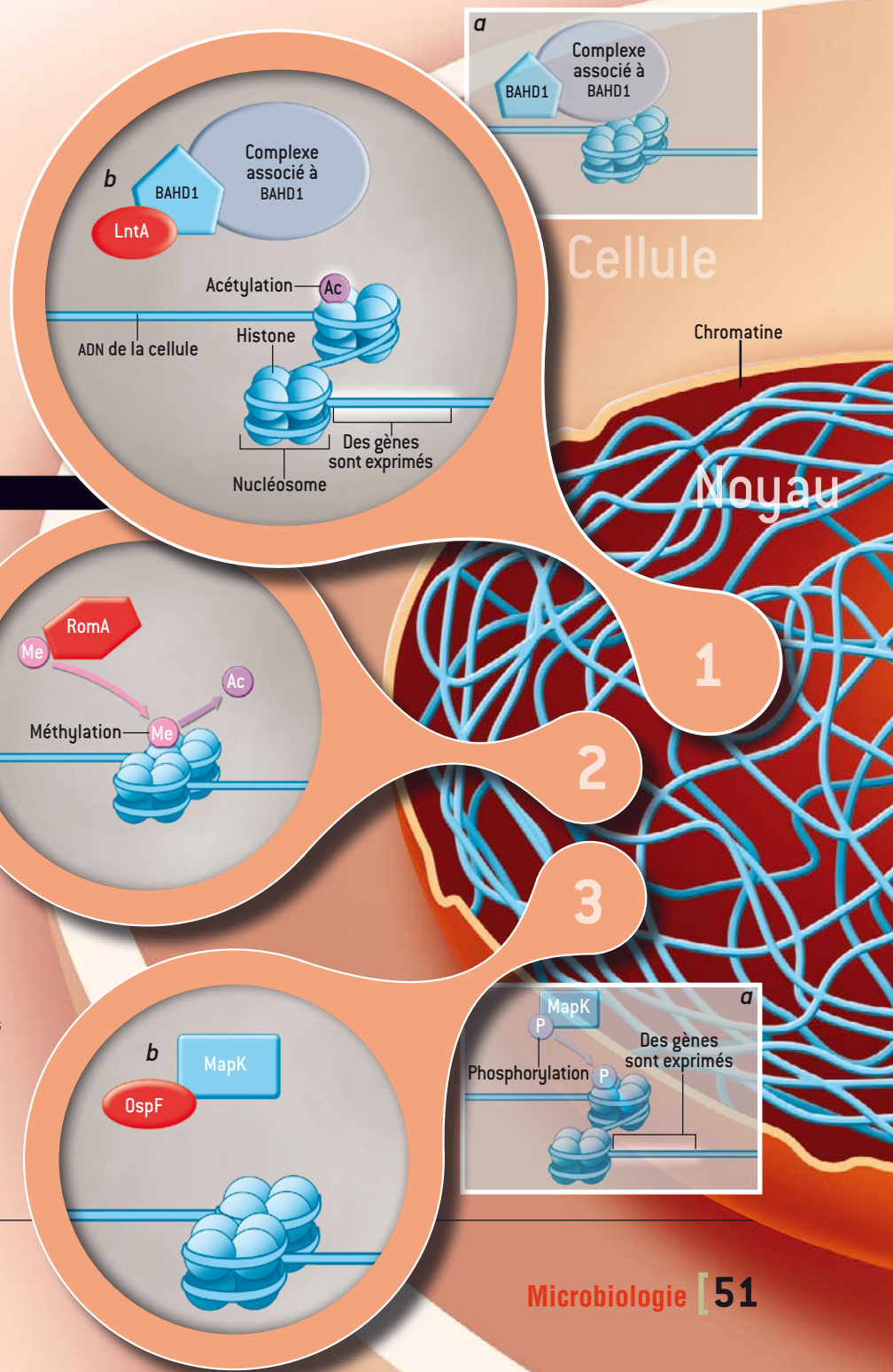
Agir sur la conformation de la chromatine

Les phytopathogènes se fixent à la surface de la cellule végétale et c'est de là qu'elles injectent leurs protéines effectrices, en perçant la membrane qui l'entoure. De nombreuses bactéries responsables de maladies humaines ou animales vont plus loin

encore, en entrant dans la cellule qu'elles infectent afin de s'y cacher. C'est en étudiant ce type de bactéries que plusieurs équipes de l'Institut Pasteur, à Paris, ont découvert des protéines effectrices agissant dans le noyau et, plus particulièrement, sur l'état de compaction de la chromatine en modifiant l'information épigénétique des cellules infectées. Ces nucléomodulines, comme nous les avons nommées, changent l'état de compaction de la chromatine par deux mécanismes différents : soit en inhibant l'action de régulateurs de

la chromatine – c'est le cas d'une nucléomoduline de la bactérie *Listeria* –, soit en modifiant elles-mêmes les histones ou les régulateurs chromatiniens, par une action enzymatique – c'est le cas des nucléomodulines des bactéries *Legionella*, *Chlamydia* et *Shigella* (voir l'encadré ci-dessous).

Listeria monocytogenes est une bactérie pathogène qui peut contaminer certains aliments tels que la viande et les produits laitiers. Elle provoque la listériose, une maladie grave qui affecte les personnes dont le système immunitaire est fragile



1 Dans une cellule humaine, certains gènes de l'immunité sont bloqués par l'action d'un complexe associé à la protéine BAHD1. Le complexe se lie à la chromatine, où il empêche l'acétylation des histones, ce qui compacte la fibre **(a)**. En se fixant à BAHD1, la protéine LntA envoyée par *Listeria* empêche le complexe d'agir. Les histones sont acétylées, et les gènes, devenus accessibles, sont exprimés **(b)**.

2 La protéine RomA introduite par *Legionella* dans le noyau catalyse la méthylation d'une histone, ce qui bloque son acétylation et, par conséquent, la décompaction de la chromatine. Des gènes sont moins accessibles et ne s'expriment plus.

3 Les MapK sont des enzymes des cellules humaines qui activent la réaction inflammatoire en cas d'infection en modulant le degré de compaction de la chromatine **(a)**. *Shigella* contourne cette défense en envoyant dans le noyau une protéine, OspF, qui empêche la phosphorylation d'une MapK **(b)**. Ainsi non activée, cette MapK ne phosphoryle pas l'histone H3, ce qui compacte la chromatine et bloque l'expression de gènes de la réponse inflammatoire.

(les personnes âgées ou sous traitement immunosuppresseur, ou le fœtus). Chez ces personnes sensibles, la bactérie se propage dans l'organisme en pénétrant à l'intérieur de différents types de cellules, telles celles de l'intestin, du foie, du cerveau et du placenta. La maladie se traduit par de la fièvre, des maux de tête et parfois des troubles digestifs, suivis parfois de complications neurologiques (méningite, encéphalite) pouvant entraîner la mort.

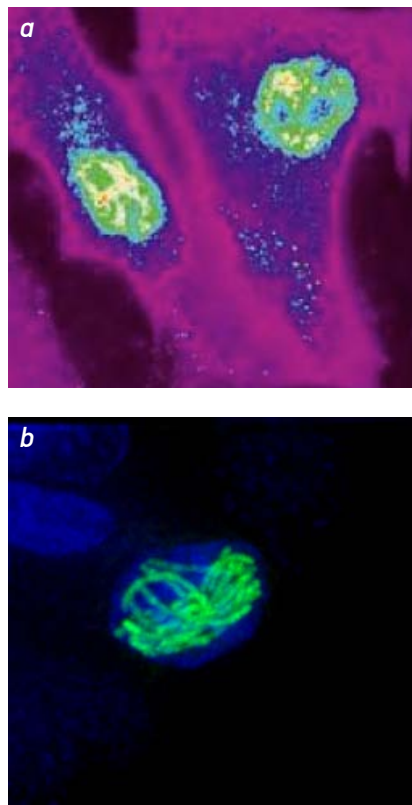
Étudier l'interaction entre *Listeria* et le système immunitaire est un axe de recherche important pour mieux comprendre la maladie. Nos travaux sur cette bactérie nous ont conduites à découvrir qu'elle sécrète une petite protéine qui pénètre dans le noyau des cellules infectées (voir la figure 2a). En recherchant le mode d'action de cette nucléomoduline, nommée LntA (pour *Listeria nuclear targeted protein A*), nous avons découvert que sa cible est une protéine humaine jusqu'alors inconnue, BAHD1, qui contrôle la structure de la chromatine.

BAHD1 s'associe avec des enzymes qui modifient les histones et favorisent la compaction de la chromatine. Les gènes deviennent inaccessibles à la machinerie qui permet leur lecture. Les gènes inhibés par BAHD1 diffèrent selon les cellules et les signaux auxquels celles-ci sont exposées. L'infection par *Listeria* change les cibles de BAHD1, qui se met à agir sur une famille particulière de gènes de l'immunité, activés par des molécules nommées interférons. Mais parfois, la bactérie sécrète LntA, qui vient bloquer l'action de BAHD1. La bactérie a ainsi développé deux effets antagonistes sur ces gènes, dont elle joue suivant ses propres besoins : elle peut soit les inhiber en laissant BAHD1 agir, soit les activer *via* LntA qui, en se fixant sur BAHD1, fait sauter ce « verrou ».

Cette deuxième action paraît contre-intuitive : quel intérêt peut avoir la bactérie à activer le système immunitaire de son hôte ? En fait, lors d'une maladie infectieuse, il existe un équilibre entre activation et inhibition de la réponse immunitaire. En phase d'infection aiguë et de dispersion, une hyperstimulation du système immunitaire peut avoir un effet délétère sur les cellules hôtes et ainsi bénéficier à la bactérie. En phase de latence, la bactérie peut avoir intérêt au contraire à inhiber les défenses de l'hôte.

Les bactéries intracellulaires *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila* et

Shigella flexneri, les agents respectifs de la chlamydiose (une maladie sexuellement transmissible), la légionellose (une maladie pulmonaire) et la shigellose (une infection intestinale), présentent beaucoup de points communs. En pénétrant dans les cellules humaines, elles injectent de nombreuses protéines indispensables au succès de l'infection, dont des enzymes qui modifient des protéines des cellules infectées. Parmi ces enzymes effectrices,



2. DEUX EXEMPLES DE BACTÉRIES

piratant le noyau de cellules animales. La bactérie *Listeria* injecte dans le noyau des cellules humaines qu'elle infecte une petite protéine, LntA (en vert), qui perturbe l'expression de certains gènes (a). La bactérie *Candidatus Endonucleobacter bathymodiolii* (en vert) parasite directement le noyau (en bleu) de cellules de moules des grands fonds marins (b).

les chercheurs en ont identifié qui modifient les histones ou des régulateurs de la chromatine.

Chlamydia et *Legionella* sécrètent des enzymes – respectivement NUE, découverte par l'équipe d'Agathe Subtil, et RomA, identifiée par l'équipe de Carmen Buchrieser, toutes deux à l'Institut Pasteur – qui pénètrent dans le noyau et catalysent

la méthylation d'une des histones intervenant dans le compactage de la chromatine, l'histone H3. Ces enzymes influent ainsi sur la capacité d'enroulement et de déroulement de l'ADN et, par conséquent, sur l'expression des gènes de la cellule infectée. Les travaux sur *Legionella* suggèrent que l'expression de nombreux gènes de la cellule hôte serait modifiée par l'action de la nucléomoduline-enzyme RomA. Certains de ces gènes sont directement impliqués dans l'immunité de la cellule, ce qui suggère que ce mécanisme est important lors d'une légionellose.

Chez *Shigella*, l'équipe de Laurence Arbibe, à l'Institut Pasteur, a identifié une autre enzyme, OspF, dont l'activité enzymatique est très originale : elle inhibe de façon irréversible une protéine phosphorylée. Comment une telle enzyme agit-elle au cours de l'infection ? En temps normal, les cellules infectées par une bactérie pathogène réagissent à cette invasion en stimulant la phosphorylation d'enzymes, les MAP-kinases, qui agissent dans le noyau en phosphorylant à leur tour l'histone H3. Cela contribue à la décompaction de la chromatine et, par conséquent, à l'activation de gènes impliqués dans les réactions inflammatoires. La bactérie *Shigella* contre cette inflammation en injectant OspF. En inactivant une MAP-kinase dans le noyau, OspF entraîne la déphosphorylation de l'histone H3, ce qui verrouille la chromatine et inactive les gènes de la réponse inflammatoire.

Des bactéries à l'intérieur du noyau

Cibler le noyau *via* l'injection de molécules est une propriété étonnante. Par ce procédé, certaines bactéries, telles que *Escherichia coli* ou *Shigella dysenteriae*, prennent même le contrôle du cycle cellulaire de leur hôte, modifiant ainsi leur prolifération. Mais d'autres bactéries ont trouvé une solution encore plus radicale : elles envahissent elles-mêmes le noyau. Dès 1890, le microbiologiste russe Waldemar Haffkine décrivait des bactéries du genre *Holospora* dans le noyau d'un organisme eucaryote unicellulaire, la paramécie. Oubliées pendant près d'une centaine d'années, ces bactéries endonucléaires suscitent de nouveau l'intérêt des scientifiques. Des équipes allemandes et japonaises dissèquent les mécanismes d'interaction de *Holospora* et de la paramécie. D'autres s'intéressent

aux symbioses endonucléaires d'amibes et d'algues unicellulaires avec des bactéries.

Au-delà des eucaryotes unicellulaires, on vient d'observer des bactéries endonucléaires dans des cellules animales, telles que des cellules d'insectes et de mollusques. Par exemple, l'équipe de Nicole Dubilier, de l'Institut Max Planck de biologie marine à Brême, en Allemagne, a découvert des bactéries dans le noyau de cellules de moules pêchées dans les grands fonds sous-marins de l'Atlantique (voir la figure 2b).

Deux bactéries ont même été observées dans le noyau de cellules humaines : *Rickettsia bellii* et une espèce voisine, *Rickettsia rickettsii*, l'agent de la fièvre des montagnes rocheuses, une maladie grave surtout diagnostiquée en Amérique. Transmise par une tique, cette dernière entraîne fièvre, maux de tête et douleurs musculaires suivis d'une éruption cutanée.

À ce jour, seules quelques espèces bactériennes sont connues pour envahir le noyau, mais il est probable que leur nombre ira croissant. Que font ces bactéries dans le noyau de cellules ? Le noyau étant riche en acides nucléiques, les constituants de l'ADN, qui sont aussi des nutriments essentiels à la vie bactérienne, il pourrait servir de garde-manger aux bactéries endonucléaires. Les bactéries pourraient aussi y être à l'abri des systèmes de surveillance et de dégradation de la cellule. Localisés dans le cytoplasme (le milieu intracellulaire), ces systèmes sont mis en jeu pour détruire tout corps étranger envahissant la cellule. Ces hypothèses restent à vérifier. Les biologistes y travaillent en étudiant les mécanismes d'invasion du noyau par ces microbes et les conséquences de ces intrusions sur le génome et le fonctionnement des gènes.

Une empreinte à long terme ?

L'ensemble des travaux présentés ici permet de mieux comprendre le pouvoir pathogène des bactéries virulentes et d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques et biotechnologiques. Comme nous l'avons mentionné, les protéines TAL sont des outils de recherche en plein développement, qui ont déjà été utilisés pour modifier des génomes variés dans le cadre de la recherche biomédicale. Des TAL couplées à une nucléase, une enzyme agissant comme des ciseaux sur l'ADN, ouvrent la pers-

pective de corriger des gènes défectueux dans des cellules souches ou des cellules immunitaires, en ciblant précisément un gène et en l'excisant. Les TAL sont par ailleurs utilisées en agronomie pour insérer des gènes d'intérêt biotechnologique dans des plantes.

Les nucléomodulines sont aussi des outils intéressants pour comprendre le fonctionnement des gènes. Par exemple, c'est en étudiant la nucléomoduline LntA de *Listeria* que nous avons découvert BAHDI. Cette protéine nucléaire régule des gènes de l'immunité impliqués dans les infections bactériennes et nous étudions actuellement son rôle sur l'expression d'autres gènes. L'étude des gènes cibles des enzymes nucléaires sécrétées par *Chlamydia*, *Legionella* et *Shigella* pourrait aussi mettre au jour de nouveaux facteurs impliqués dans les maladies infectieuses.

En même temps, ces recherches soulèvent de nombreuses questions. En reprogrammant l'ordinateur cellulaire qu'est le noyau et en altérant par divers mécanismes les informations génétiques et épigénétiques des cellules de l'organisme, les attaques nucléaires bactériennes ont-elles des effets collatéraux à long terme sur l'organisme infecté ? Induisent-elles une mémoire permanente de l'infection, même après une guérison apparente, tel le système immunitaire ? Et si oui, quel en est l'impact ? Est-ce bénéfique, en stimulant des défenses de l'organisme ? Ou bien est-ce néfaste, en contribuant au développement de maladies complexes, telles que les cancers, les maladies auto-immunes, métaboliques ou neurodégénératives ?

Des observations très récentes vont encore plus loin dans le questionnement sur cet effet potentiel à long terme des bactéries. Des biologistes viennent de montrer que le bacille de la lèpre est capable de reprogrammer des cellules du système nerveux périphérique, les cellules de Schwann, en cellules souches. D'autres ont identifié la présence d'ADN bactérien dans le génome de cellules humaines cancéreuses, suggérant que le transfert d'ADN observé chez les plantes entre *Agrobacterium* et les cellules végétales serait aussi possible chez l'homme entre des bactéries de la flore intestinale et le génome humain. Les nucléomodulines laisseraient-elles chez l'homme une empreinte à long terme à la fois sur le génome et sur l'épigénome ? ■

■ LES AUTEURS



Hélène BIERNE est directrice de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA, Micalis-AgroParisTech), à Jouy-en-Josas.

Pascale COSSART est professeur à l'Institut Pasteur, à Paris. Elle y dirige l'Unité des interactions bactéries-cellules.

■ BIBLIOGRAPHIE

T. Masaki *et al.*, Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection, *Cell*, vol. 152, pp. 51-67, 2013.

H. BIERNE et P. COSSART, When bacteria target the nucleus: the emerging family of nucleomodulins, *Cell Microbiol.*, vol. 14, pp. 622-633, 2012.

A. Lebreton *et al.*, Les multiples stratégies de *Listeria*, *Pour la Science*, n° 412, pp. 42-49, 2012.

J. Boch *et al.*, Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors, *Science*, vol. 326, 1509-1512, 2009.

F. U. Zielinski *et al.*, Widespread occurrence of an intranuclear bacterial parasite in vent and seep bathymodiolin mussels, *Environ Microbiol.*, vol. 11, pp. 1150-1167, 2009.

Roger Mortimer

Les matériaux dits électrochromes peuvent changer de couleur sous l'effet d'un courant électrique. On les utilise notamment pour réaliser des vitrages qui s'opacifient à volonté.

Des matériaux caméléons

En plein été, lorsque le Soleil brille à travers une baie vitrée, la lumière peut éblouir et la température de la pièce augmente rapidement. Une solution est de fermer les volets ou de tirer les rideaux. Mais il existe des solutions plus commodes. En effet, de nouvelles générations de fenêtres « intelligentes » peuvent se teinter sur demande et bloquer le passage de la lumière. Autre situation : ce matin, vous étiez d'humeur à porter une chemise blanche, mais au cours de la journée l'envie vous vient de porter plutôt du vert, du rouge, du bleu ou du jaune. Pourquoi ne pas simplement changer la couleur de la chemise que vous portez ? Cela sera bientôt possible !

Ces deux exemples illustrent les diverses possibilités offertes par des matériaux dits électrochromes, qui changent de couleur lorsqu'ils sont parcourus par un courant électrique. Ce phénomène est connu depuis le début du XIX^e siècle. Au cours du XX^e siècle, les chimistes ont étendu la gamme des matériaux électrochromes (*voir les*

1. CETTE PALETTE DE COULEURS est un échantillon des teintes que prennent certains dispositifs électrochromes. En appliquant un courant électrique, un tel matériau peut changer de couleur ou devenir transparent. La concentration des molécules actives permet de moduler l'intensité de la couleur.

