

La bactérie *Listeria* détourne des éléments du squelette interne de la cellule, nommé cytosquelette, à deux étapes de son cycle intracellulaire : pour entrer dans la cellule et pour s'y déplacer. Le cytosquelette est un réseau de filaments protéiques qui confèrent à la cellule sa forme et sa capacité à se mouvoir et à se diviser. Ces filaments s'assemblent et se séparent de façon dynamique, gouvernant les déformations de la membrane de la cellule et les mouvements intracellulaires. Le cytosquelette est ainsi une sorte d'échafaudage, qui crée une rigidité tout en participant au transport de divers constituants, tels des enzymes, des vésicules ou des chromosomes, et à leur positionnement dans le cytoplasme. Voici le rôle de quelques composants du cytosquelette – l'actine, la myosine, les septines et la clathrine –, et la façon dont *Listeria* les utilise.

L'actine est une petite protéine globulaire qui forme des filaments par polymérisation. L'elongation, la

stabilité et l'organisation spatiale des filaments sont régulées par un ensemble de protéines associées à l'actine. Par exemple, le complexe protéique Arp2/3 déclenche la polymérisation de l'actine et permet l'assemblage des filaments en réseau. À l'inverse, la cofiline stimule la dépolymérisation de ces filaments.

Listeria utilise la force de propulsion produite par la polymérisation/dépolymérisation de l'actine aussi bien pour entrer dans une cellule que pour s'y déplacer. En activant les récepteurs E-cadhérine et c-Met à la surface des cellules, elle déclenche le recrutement séquentiel du complexe Arp2/3 et de la cofiline, ainsi que d'autres régulateurs de l'actine, ce qui pousse la membrane cellulaire au site d'entrée de la bactérie.

Une fois libérée dans le cytoplasme, *Listeria* utilise la protéine ActA pour recruter le complexe Arp2/3 et déclencher la polymérisation de l'actine à l'une de ses extrémités. Ce faisceau de filaments

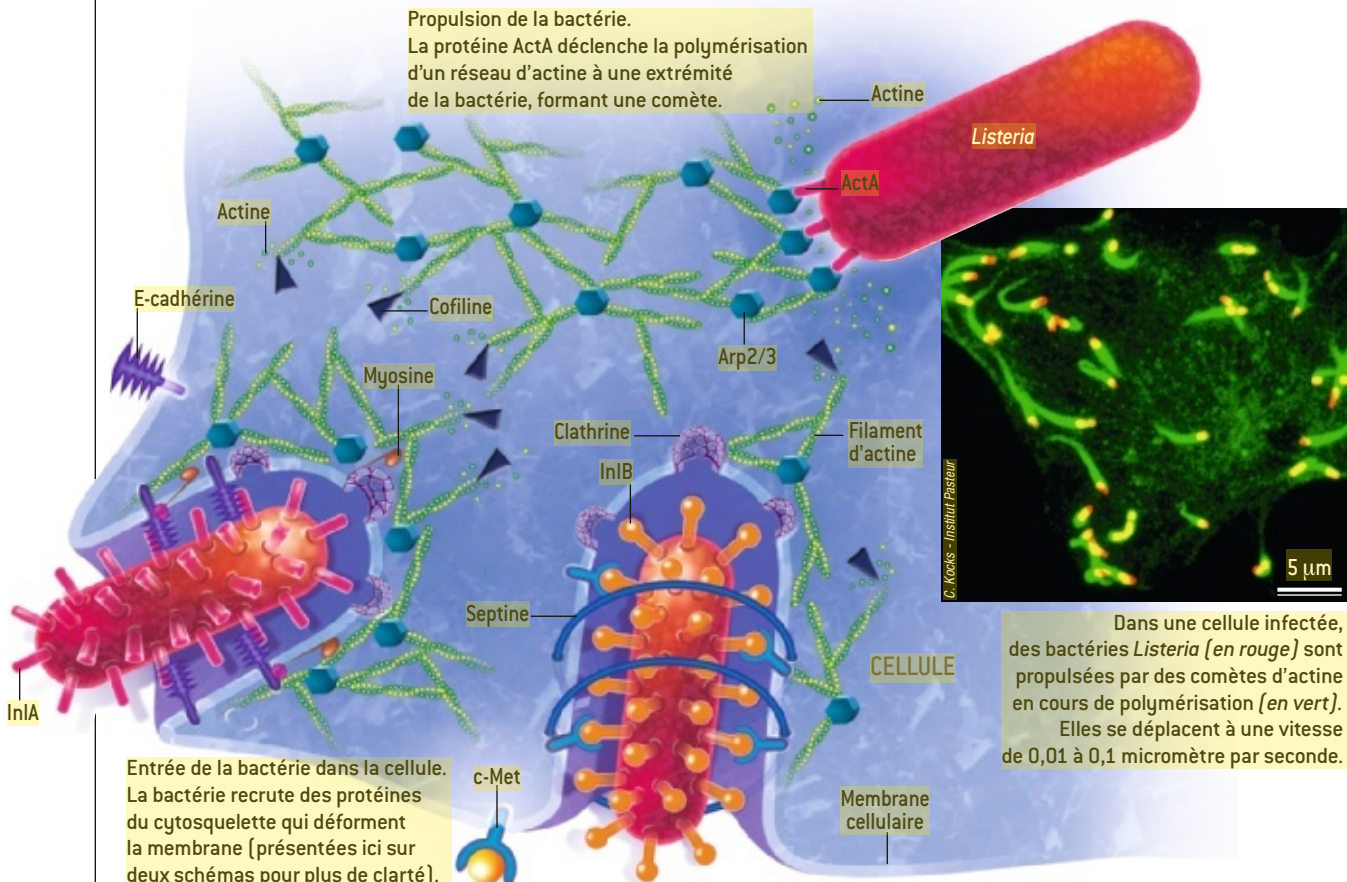
d'actine constitue une comète, qui propulse la bactérie en s'allongeant d'un côté et en se désorganisant de l'autre, sous l'action de la cofiline.

La force de propulsion créée par la polymérisation de l'actine est souvent couplée à une force de traction engendrée par des protéines motrices, les myosines. Ces protéines convertissent l'énergie chimique produite par la cellule en force mécanique grâce à des changements de conformation. *Listeria* utilise cette force pour entrer dans une cellule : lors de l'activation des récepteurs E-cadhérine et c-Met, des myosines sont recrutées au site d'entrée de la bactérie et contribuent à la déformation de la membrane cellulaire, la tirant le long de la bactérie comme une couverture en prenant appui sur les filaments d'actine.

D'autres protéines, les septines, s'organisent également en filaments entourant la bactérie lors de son entrée dans la cellule. Ces filaments forment des anneaux, dont le rôle reste incompris.

Enfin, la clathrine favorise l'entrée de la bactérie dans la cellule. Cette protéine, qui s'assemble en une structure grillagée formant une cage sphérique, tapisse les vésicules produites par endocytose. Ce processus permet à la cellule d'ingérer des molécules extracellulaires ou de recycler ses constituants membranaires : la membrane cellulaire s'incurve en formant de petites vésicules dans le cytoplasme.

En raison du diamètre réduit des cages de clathrine, on a longtemps pensé que la protéine n'était impliquée que dans l'endocytose de vésicules de petite taille ; cependant, l'étude du mécanisme d'entrée de *Listeria* et de certains virus dans les cellules a montré que la clathrine participe aussi à l'ingestion d'objets de dimensions plus importantes, telles les bactéries. Sous la membrane de la vacuole se formant autour de *Listeria*, la clathrine semble s'agencer en plusieurs cages connectées au cytosquelette.



plupart de ses facteurs de virulence (la listériolysine, les phospholipases, mais aussi d'autres protéines telles ActA et InlC, nous y reviendrons) ainsi que des molécules renforçant sa paroi, et modifie ses mécanismes d'import de nutriments. Ces changements lui permettent de modifier son métabolisme en fonction des nouvelles sources d'énergie à sa disposition dans le cytoplasme. En outre, avec ce nouvel arsenal, elle détourne des protéines du cytoplasme à son avantage, tout en luttant contre les mécanismes de défense de son hôte. Voyons comment.

Une comète d'actine pour avancer

Le premier obstacle qu'elle contourne est la reconnaissance par les anticorps qui circulent dans le milieu extracellulaire : ces anticorps déclenchent une réaction immunitaire qui neutralise l'agent pathogène détecté. *Listeria* les évite en entrant dans les cellules et en colonisant les tissus.

Pour se déplacer à l'intérieur des cellules, *Listeria* utilise une nouvelle fois les constituants du cytosquelette, grâce à une protéine de sa surface : ActA. En imitant des protéines de la cellule, ActA recrute à une extrémité de la bactérie l'équipement moléculaire nécessaire à la polymérisation de l'actine (voir l'encadré page ci-contre). En particulier, ActA stimule la fonction d'Arp2/3, un complexe cellulaire capable de démarrer la genèse de nouveaux filaments en constituant une extrémité à partir de laquelle ils s'allongent et en créant des fourches dans les filaments en croissance. En s'allongeant, les filaments d'actine forment une sorte de comète qui propulse la bactérie à travers le cytoplasme : les filaments créent une pression sur toute la paroi recouverte, qui propulse la bactérie. Comme la comète d'actine prend appui sur les éléments cellulaires qu'elle rencontre, la bactérie avance.

Lorsque la bactérie rencontre la membrane de la cellule, la poussée exercée par la comète d'actine est suffisante pour que la membrane se déforme vers l'extérieur, ou vers la cellule voisine. Entourée alors de deux membranes, la bactérie pénètre dans une nouvelle cellule et le cycle recommence. En passant ainsi de cellule en cellule, sans rupture de la cellule infectée, *Listeria* reste à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte qui circulent dans le milieu extracellulaire.

Les autres obstacles rencontrés par la bactérie sont intracellulaires. L'organisme a développé divers moyens pour reconnaître et lutter contre les pathogènes – tant bactériens que viraux ou protozoaires – qui infectent les cellules. *Listeria* utilise plusieurs stratégies pour limiter la mise en place de ces défenses. En premier lieu, elle se protège des systèmes de surveillance de l'hôte (voir les figures 2 et 3).

Certains constituants bactériens sont perçus comme des signaux de danger par des récepteurs de l'hôte, et déclenchent une réponse immunitaire non spécifique. Par exemple, les bactéries sont entourées d'une paroi rigide composée d'un polymère, le peptidoglycane ; une enzyme de la vacuole, le lysozyme, attaque cette paroi, libérant des fragments qui sont reconnus par les molécules sentinelles de l'immunité innée (non spécifique). Cependant, deux enzymes de *Listeria*, PgdA et OatA, modifient la composition chimique du peptidoglycane ; ces modifications empêchent la reconnaissance de la paroi par le lysozyme, et donc sa dégradation, ce qui augmente la résistance de la bactérie et lui évite d'être reconnue par le système immunitaire.

Dans le cytoplasme des cellules infectées, *Listeria* est confrontée à une deuxième barrière de surveillance : l'autophagie. Quand la cellule détecte un corps étranger dans son cytoplasme, elle l'entoure d'une vacuole – un autophagosome. Tout comme celui des phagosomes des macrophages, le contenu de cet autophagosome est dégradé par fusion avec des lysosomes. *Listeria*, cependant, échappe souvent à l'autophagie. ActA et une autre protéine, InlK, la camouflent en recrutant, l'une la machinerie de polymérisation de l'actine, l'autre de grosses particules nommées Vault (dont on ne connaît pas le rôle dans la cellule). Ainsi dissimulée sous un manteau de constituants cellulaires, la bactérie devient inaccessible aux acteurs de l'autophagie.

Ces différents mécanismes de dissimulation de la bactérie étant imparfaits, les réponses immunitaires de l'organisme se mettent quand même en place. La détection d'un pathogène par les cellules infectées déclenche, entre autres, la production et la libération de molécules, les cytokines, qui agissent comme des signaux d'alarme. Ces cytokines renforcent les défenses des cellules avoisinantes et attirent des cellules immunitaires non spécifiques jouant diverses fonctions : détruire les cellules

✓ BIBLIOGRAPHIE

P. Cossart, *Illuminating the landscape of host-pathogen interactions with the bacterium *Listeria monocytogenes**, *PNAS*, vol. 108, n° 49, pp. 19484-19491, 2011.

F. Stavru *et al.*, *Cell biology and immunology of *Listeria monocytogenes* infections : novel insights*, *Immunol. Rev.*, vol. 240, pp. 160-184, 2011.

R. Singh et A. Wallecha, *Cancer immunotherapy using recombinant *Listeria monocytogenes* : transition from bench to clinic*, *Hum. Vaccin.*, vol. 7, n° 5, pp. 497-505, 2011.