

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.

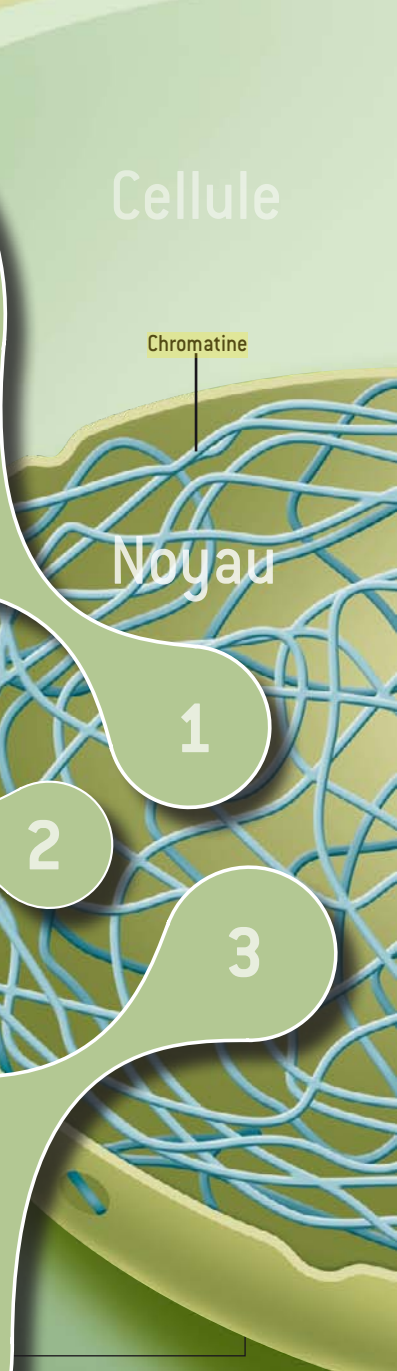
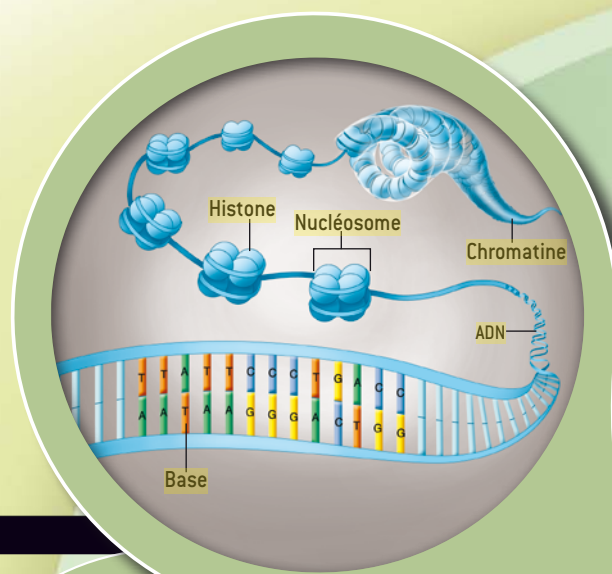
Quand la chromatine a une structure compacte, les gènes ne peuvent être lus et sont inactifs ; pour que les gènes s'activent, il faut au préalable que la structure de la chromatine s'ouvre. Il existe ainsi deux codes dans le noyau : le code génétique, qui permet de lire la séquence d'ADN, et

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

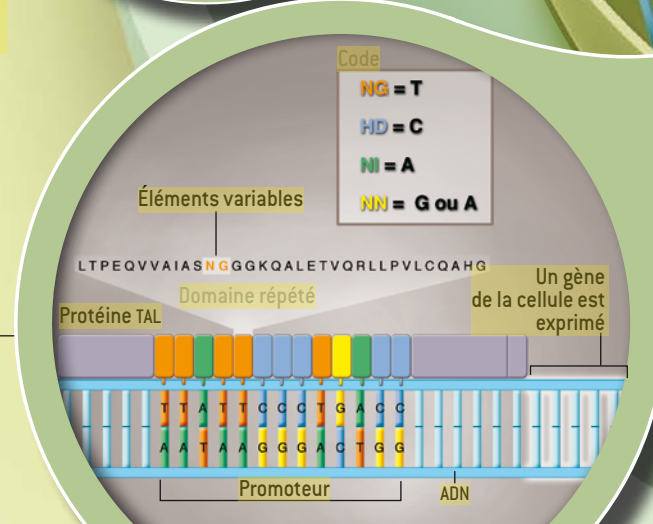
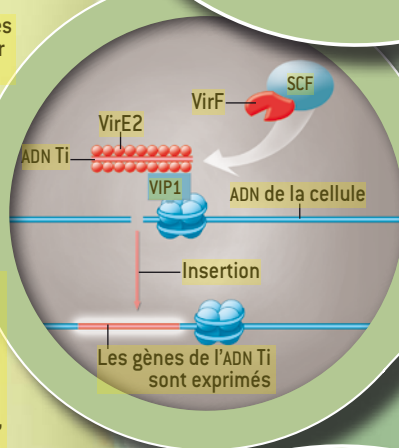


SUR LES GÈNES

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