

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

**S**i 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.

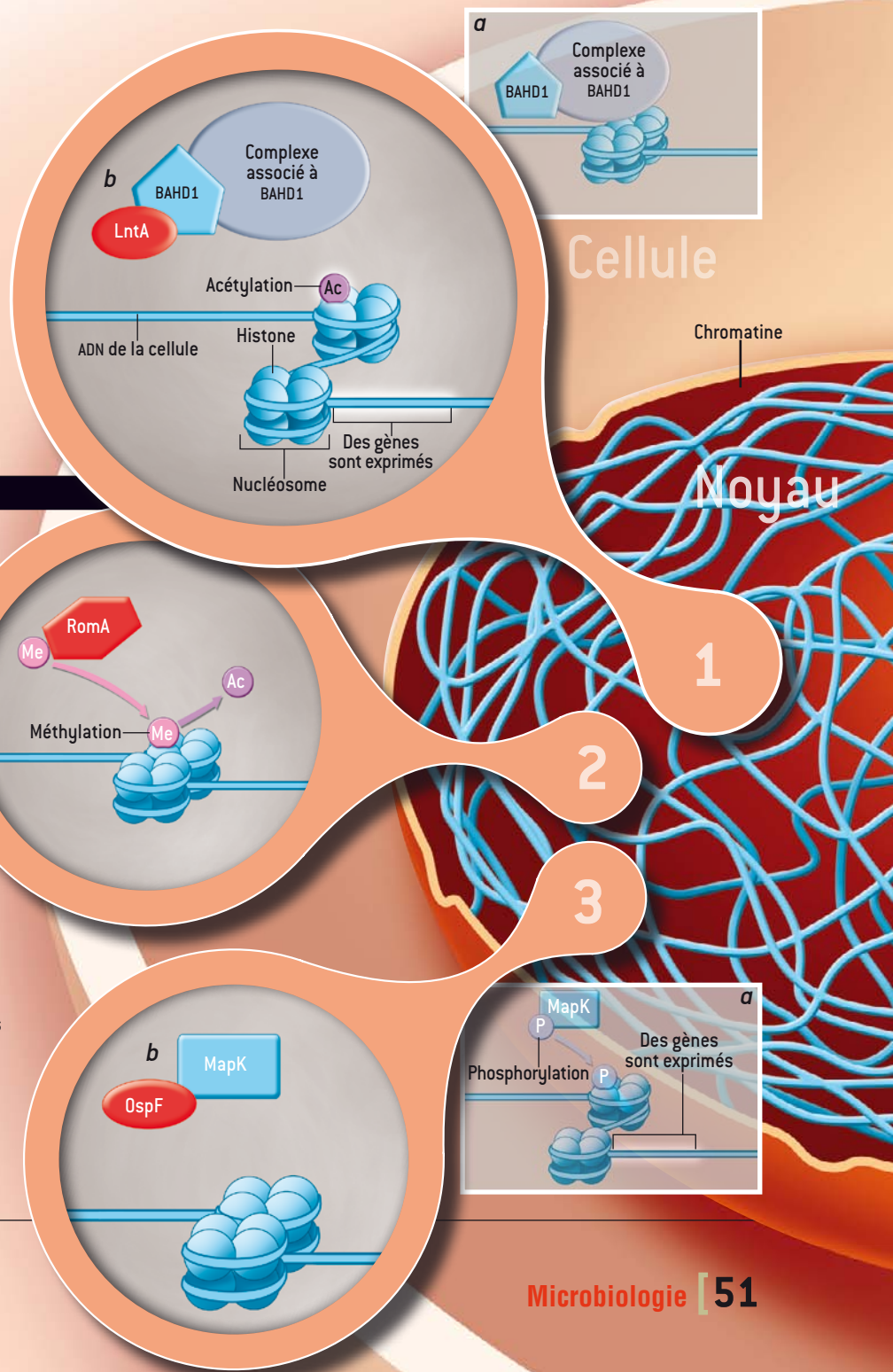
## Agir sur la conformation de la chromatine

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.