

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.

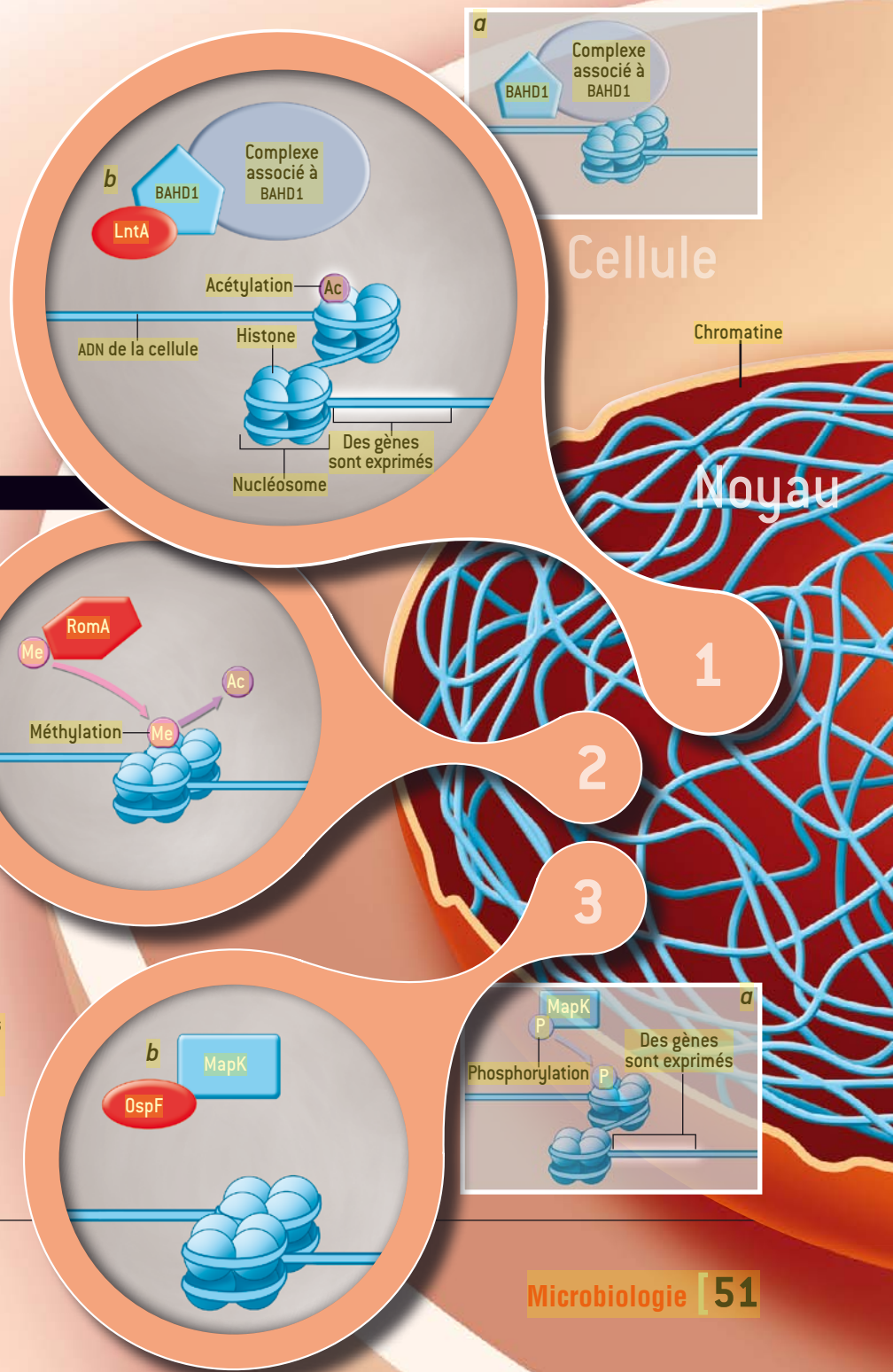
Agir sur la conformation de la chromatine

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.

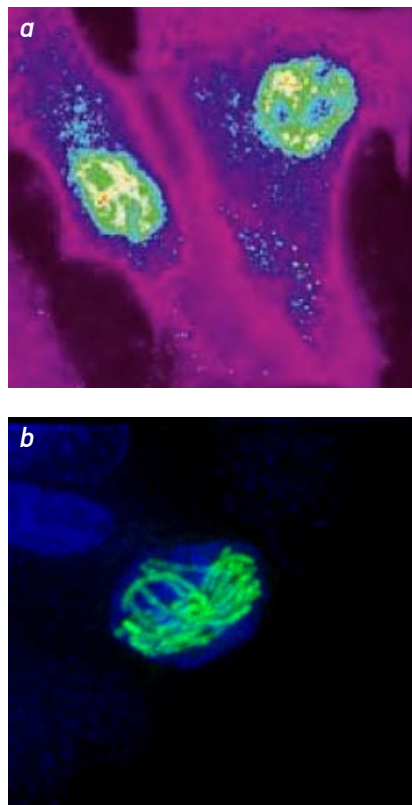
Étudier l'interaction entre *Listeria* et le système immunitaire est un axe de recherche important pour mieux comprendre la maladie. Nos travaux sur cette bactérie nous ont conduites à découvrir qu'elle sécrète une petite protéine qui pénètre dans le noyau des cellules infectées (voir la figure 2a). 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