

leur sert à réparer les génomes endommagés, et nous verrons que, si l'environnement ne dirige pas les mutations (comme le voudrait la théorie néo-lamarckienne), il peut en augmenter la fréquence, et que les mutations conférant une meilleure adaptation sont alors sélectionnées.

Conservation de l'intégrité du génome

Quelque trois milliards d'années d'évolution sont gravées, généralement sous forme d'ADN (ou d'ARN pour certains virus), dans les séquences d'acides nucléiques (les briques constitutives du génome). La fonction biologique des protéines est sous le contrôle de l'«ADN-mémoire» : la molécule d'ADN est la mémoire moléculaire la plus fiable que l'on connaisse. Au contraire, les protéines sont trop instables pour être le support de l'information génétique. Ainsi, le taux d'erreur dans la synthèse de l'ADN est d'environ un nucléotide sur un milliard (10^{-9}), ce qui est notablement inférieur au taux d'erreur lors de la synthèse des ARN (10^{-5}), laquelle est dix fois plus précise que celle des protéines (10^{-4}).

D'où vient cette stabilité remarquable de l'ADN ? Cette molécule n'est pas une entité chimique particulièrement robuste, et subit sans cesse l'attaque des radicaux libres oxydants, des réactions d'hydrolyse (la molécule perd des bases entières ou des groupes présents sur ces bases, laissant la place à des vides ou à des appariements de bases erronés), ou encore l'assaut d'agents physiques et chimiques de

l'environnement. Toutefois, toute une panoplie de protéines a été sélectionnée parce qu'elle garantit la stabilité de l'ADN et, par conséquent, de l'information génétique. Certaines protéines assurent la protection et d'autres la réparation, maintenant la structure de l'ADN contre vents et marées moléculaires. Examinons ces stratégies de prévention et de réparation.

Certains mécanismes interviennent lorsque le brin d'ADN est recopié, d'autres après. L'ADN peut être réparé par élimination des nucléotides qui portent des altérations : le brin d'ADN est alors dégradé, puis resynthétisé. Un autre mécanisme possible est celui de la réparation par recombinaison. Au cours de ce mécanisme, des fragments de chromosomes s'échangent, de sorte que ces appariements et réarrangements réintroduisent parfois dans un chromosome une séquence génique manquante qui aurait été dégradée lors d'un stress environnemental.

Les conditions préparatoires étant remplies, l'ADN doit être recopié. La

copie fidèle n'est possible que si les ingrédients pour la synthèse de l'ADN ont été purifiés. La machine de copie est un dispositif haute fidélité : lors de la division des cellules, l'ADN se dédouble, et chaque brin sert de modèle pour la fabrication d'un brin complémentaire ; l'enzyme ADN polymérase synthétise le nouveau brin en enchaînant les uns aux autres les nucléotides complémentaires de ceux qu'elle rencontre sur le brin modèle (face à un nucléotide qui contient une base adénine, elle en ajoute un qui contient une thymine et, à une guanine, elle adjoint une cytosine, et réciproquement). L'enzyme ADN polymérase recopie les brins d'ADN en fabriquant un «collier» d'oligonucléotides complémentaires de ceux qui constituent les brins simples.

Une autre enzyme, l'exonucléase, s'assure que la copie ne contient pas d'erreurs. Quand elle en détecte, les nucléotides erronés sont retirés. Le taux d'erreur global de la machinerie de copie de l'ADN est de l'ordre de 10^{-7} . Ce taux d'erreur est notablement réduit par les



dispositifs de corrections d'erreurs qui entrent en scène après la réplication.

La copie terminée, un dernier contrôle de qualité est effectué par le système de réparation des mésappariements. Quand la protéine MutS détecte une erreur d'appariement (par exemple, une guanine a été placée en face d'une thymine au lieu d'une cytosine, ou bien une base est restée non appariée), les protéines MutH et MutL viennent à la rescousse (voir la figure 3). Le brin nouvellement synthétisé, que la machinerie de réparation distingue du brin modèle, parce que le degré de méthylation de ce dernier (le nombre de groupes méthyle, $-CH_3$, qu'il contient) est supérieur, est découpé à proximité de l'erreur ; une séquence d'environ 1 000 bases, qui contient l'erreur, est retirée, et la construction d'une nouvelle séquence correcte recommence. Ces étapes successives de surveillance assurent une fiabilité telle qu'un seul nucléotide sur un milliard est mal apparié, ce qui correspond, chez les micro-organismes à ADN, à une mutation pour 300 génomes répliqués.

Pourtant, malgré tous ces mécanismes de prévention des erreurs de copie et de réparation, des fautes se produisent. Or, la survie à long terme des populations naturelles, encore nommées populations sauvages, repose sur leur capacité à s'adapter aux changements imprévisibles de l'environnement, grâce à la variabilité génétique, fondée sur les mutations et les recombinaisons. Comme nous l'avons souligné, on a longtemps admis que les taux de mutation sont aussi faibles que possible ; s'ils ne sont pas nuls c'est en raison du «coût» de tous les mécanismes qui éviteraient ou répareraient totalement les mutations. Or on peut trouver, en laboratoire, des bactéries dont la précision dans la construction de l'ADN est supérieure à 10^{-9} : on en déduit que la nature ne recherche pas la fiabilité maximale.

Ces considérations sur la fiabilité et l'efficacité de la réplication de l'ADN prennent une tout autre dimension quand on relie cette fiabilité aux capacités adaptatives des bactéries. Nous allons montrer que les bactéries favorisées par la sélection naturelle, celles qui réussissent le mieux à s'adapter à des conditions de stress métabolique ou génotoxique (toxique pour le génome), sont celles qui produisent davantage de mutations, celles dont les systèmes de réparation des mutations sont inactifs : le «fatras» géné-

tique qui tend à augmenter le taux de mutation peut alors améliorer l'adaptation au milieu. Dans certaines conditions, l'efficacité serait sélectionnée au détriment de la fidélité génétique. Chez les bactéries, il vaut mieux être approximatif et rapide que précis et lent.

Les mutations aléatoires créent de nouveaux allèles (un allèle est l'une des variantes d'un gène présentes dans une population), tandis que les recombinaisons donnent de nouvelles combinaisons des allèles existants (la recombinaison peut aussi se produire au sein d'un même gène). La plupart des mutations ponctuelles sont délétères ou neutres, très peu sont avantageuses, c'est-à-dire favorables d'un point de vue adaptatif. Chez les bactéries, les mutations délétères sont environ 10 000 fois plus fréquentes que les favorables. Ainsi, pour produire de nouvelles mutations favorables, sans que les mutations délétères soient trop nombreuses dans la même cellule, on peut envisager deux scénarios : un taux de mutation faible dans une large population (le taux de mutation est faible, mais, la population étant nombreuse, les chances de voir apparaître une mutation favorable sont élevées) ou un taux élevé de mutation dans une population plus restreinte : dans ces conditions, les mutations délétères sont nombreuses, mais une mutation favorable a aussi des chances de se produire.

Toutefois, quand le taux de mutation est trop élevé, les quelques mutations intéressantes risquent d'être portées par les organismes qui ont aussi des mutations délétères. Ainsi, pour qu'un mutant adapté (c'est-à-dire ne portant que la mutation favorable) apparaisse, il faut soit que le taux de mutation soit inférieur à une mutation par génome, soit qu'il y ait une recombinaison des génomes mutés : les quelques mutations intéressantes ont ainsi des chances d'être séparées des mutations délétères.

Pour relier l'évolution des taux de mutation chez les bactéries à leur degré d'adaptation, plusieurs expériences ont été réalisées sur l'entérobactérie *Escherichia coli*. Ce sont des bactéries fréquentes et anodines qui résident dans l'intestin des animaux à sang chaud, notamment des mammifères, mais qui deviennent parfois pathogènes. Chez l'homme, elles sont menacées par le système immunitaire et par les antibiotiques, mais aussi, lorsqu'elles sont rejetées dans l'environnement, par les conditions drastiques

auxquelles elles sont exposées. Comme tous les autres parasites, elles satisfont au principe de la Reine rouge : elles ne survivent qu'à condition de «courir» génétiquement plus vite que le système immunitaire de leur hôte, d'une part, et que l'arsenal thérapeutique humain, de l'autre. Or les maladies «émergentes» se multiplient, et les bactéries résistant aux antibiotiques également : les bactéries semblent gagner sur les deux fronts.

Évolution en laboratoire

C'est l'équipe de Richard Lenski, à l'Université du Michigan, qui, depuis plus de dix ans, a commencé l'une des expériences fondatrices de l'«évolution expérimentale» des bactéries, expérience qui a révélé l'amélioration de l'adaptation des bactéries à leur milieu. Ils ont réalisé des cultures de bactéries : la colonie fondatrice a été placée dans 12 tubes dont le contenu a été dilué, tous les jours, depuis dix ans. Les 20 000 générations (voire même davantage) obtenues dans chaque tube ont évolué dans les mêmes conditions de laboratoire, un milieu stable et «non stressant». Cette expérience répond en partie à une question que se posent tous les biologistes de



2. LA REINE ROUGE du roman de Lewis Carroll, *De l'autre côté du miroir*, court sans cesse tout en restant sur place, car le paysage qui l'entoure avance aussi vite qu'elle. Une bactérie