

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» gé-

netique 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

l'évolution : si l'on «rembobinait la cassette de l'évolution», c'est-à-dire si l'on se replaçait dans les conditions de l'apparition de la vie, l'évolution reprendrait-elle le même chemin ?

L'équipe de R. Lenski a constaté qu'une grande partie de l'évolution est reproductible : dans les 12 tubes, les bactéries sont mieux adaptées que leurs ancêtres, c'est-à-dire qu'elles utilisent mieux les ressources. En revanche, l'adaptation n'a pas toujours été la même, certaines voies métaboliques ayant été favorisées dans certaines populations, d'autres dans les autres. On en conclut que l'adaptation au milieu ne cesse de croître, mais que les chemins adaptatifs diffèrent.

Le fait le plus étonnant de cette expérience est que, sur les 12 populations, quatre sont devenues des mutatrices : elles mutent 100 fois plus vite que la population initiale, car elles ont un défaut de leur système de réparation de l'ADN. Cette découverte est contraire aux prévisions de R. Lenski et de ses collègues, qui attendaient un taux de mutation minimal : ils supposaient qu'une fois les bactéries adaptées à leur milieu, le taux de mutation diminuait pour se stabiliser à un niveau faible. Cette expérience montre que, malgré

les innombrables mutations délétères qui se produisent, l'infime proportion de mutations favorables confère un tel avantage au mutateur qu'il prend le dessus sur le reste de la population.

Nous avons fait une simulation informatique de l'expérience de R. Lenski en introduisant tous les paramètres de l'expérience : nous avons trouvé la même proportion de mutateur que notre collègue (25 à 30 pour cent), et montré qu'un mutateur est sélectionné à condition d'avoir accumulé au moins quatre mutations favorables. Dans ce travail effectué en collaboration avec Bernard Godelle, de l'Université de Montpellier, Pierre-Henri Gouyon, à la faculté d'Orsay, Bruno Toupance et John Maynard-Smith, nous avons montré que les taux de mutation augmentent quand les bactéries doivent s'adapter à de nouvelles conditions et qu'ils restent élevés tant que leur adaptation n'est pas achevée.

Par ailleurs, divers mécanismes moléculaires qui assurent une telle augmentation du taux de mutation ont été décrits. On distingue des systèmes mutateurs constitutifs, qui fonctionnent en permanence, des systèmes mutateurs inductibles, qui ne sont activés que dans certaines conditions drastiques, et des sites de contingence, des

«points chauds» dans le génome, qui sont très souvent le siège d'erreurs de réplication. Ces trois dispositifs font partie de la boîte à outils moléculaire des bactéries, où l'on trouve également des mécanismes de transfert et de capture de gènes sur lesquels nous reviendrons.

Les mutateurs chanceux

Dans la nature, les mutateurs constitutifs représentent quelques pour-cent des souches bactériennes. Ils sont dépourvus du mécanisme de contrôle de qualité qui corrige les erreurs de réplication de l'ADN, ce qui a pour conséquence une augmentation des taux de mutation et de recombinaison dans tout le génome. C'est précisément le cas dans l'expérience de R. Lenski. Les gènes responsables de cet effet sont les gènes *mut*. Normalement, ces gènes ont un rôle antimutateur ; quand ils sont mutés, le taux de mutation augmente. Les mutateurs constitutifs ont généralement perdu un allèle fonctionnel de leur système de réparation des mésappariements, par inactivation d'un des gènes *mutS*, *mutL*, *mutU* ou *mutH*.

Lorsque l'on met en compétition, dans le même milieu de culture, deux populations de taille équivalente, l'une de type sauvage et l'autre d'un mutateur *mut*, les mutateurs gagnent inévitablement ; en revanche, le plus souvent, les mutateurs perdent lorsqu'ils sont minoritaires. Néanmoins, des mutateurs apparaissent inévitablement dans les cultures bactériennes, et, parmi eux, certaines bactéries acquièrent une mutation adaptative favorable (elles se développent plus rapidement que les autres) avant d'être elles-mêmes handicapées par des mutations délétères plus fréquentes que chez les bactéries qui se reproduisent plus fidèlement. Les mutateurs «chanceux» se multiplient et deviennent suffisamment nombreux pour qu'il soit de plus en plus improbable que tous dégénèrent en même temps à cause des mutations délétères. Les mutateurs «chanceux», qui portent à la fois les gènes mutateurs et les allèles conférant un meilleur pouvoir d'adaptation, dépassent bientôt en nombre le type sauvage plus lent à s'adapter et finissent par coloniser tout le milieu de culture.

Quand la mutation qui inactive les gènes *mut* est une délétion irréversible, la culture, isolée dans un tube à essai, reste un mutateur durant des années,



Reine rouge (à droite) court également pour échapper aux antibiotiques créés par l'homme et aux agents du système immunitaire. Chacun des acteurs de ce surprenant marathon tente de dépasser les autres, et court aussi vite que possible pour rester immobile. Aujourd'hui, certaines bactéries, par exemple celles qui résistent aux antibiotiques, semblent prendre l'avantage.