

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 diminue 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.

quasi indéfiniment. Si ces bactéries se développaient dans la nature, l'une d'elles pourrait acquérir un système de réparation des mésappariements fonctionnel, par échange d'ADN avec des bactéries d'une souche sauvage.

Ce type adapté redeviendrait alors non mutateur et il dépasserait rapidement en nombre le mutateur adapté, car ce dernier continuerait à accumuler des mutations potentiellement dangereuses. Le génotype adapté redevenu non mutateur dépasserait également le type sauvage non mutateur, dont le degré d'adaptation est inférieur à celui du type adapté resté mutateur. Le système de réparation des mésappariements d'un mutateur constitutif peut ainsi être restauré par un transfert horizontal de gènes. Les biologistes de l'évolution ont acquis la certitude que ce phénomène s'est produit plusieurs fois au cours de l'évolution.

Les barrières génétiques entre des espèces bactériennes apparentées disparaissent chez les mutateurs dont le système de réparation des erreurs de réplication est défectueux, car les erreurs de recombinaison génétique ne sont ni repérées ni corrigées ; c'est ce que l'on nomme le phénotype *hyper-rec* des bactéries dont le système de réparation des mésappariements est déficient. Chez les bactéries, les gènes homologues de différentes espèces se recombinent avec une facilité étonnante – on constate même des échanges de larges fractions de génomes entre microbes appa-

rentés –, notamment dans les bactéries dont les gènes *mutS* et *mutL* ont été inactivés. Par ailleurs, en l'absence de ces gènes, le polymorphisme (ou variabilité génétique) augmente, en raison de l'accumulation de mutations. Quand les systèmes de réparation des mésappariements sont restaurés, si la divergence des gènes (le polymorphisme) est trop marquée, les gènes, trop différents, ne s'échangent plus entre espèces bactériennes. Dès lors, on s'interroge : le système de réparation des mésappariements est-il l'un des instruments de l'évolution divergente des bactéries ? Quoi qu'il en soit, le phénotype *hyper-rec* des bactéries mutatrices permet l'apparition de nouveaux génomes mosaïques et, même, de nouveaux gènes mosaïques, sources potentielles de nouvelles activités enzymatiques et de nouveaux métabolites.

Mutateurs inducibles : le système SOS

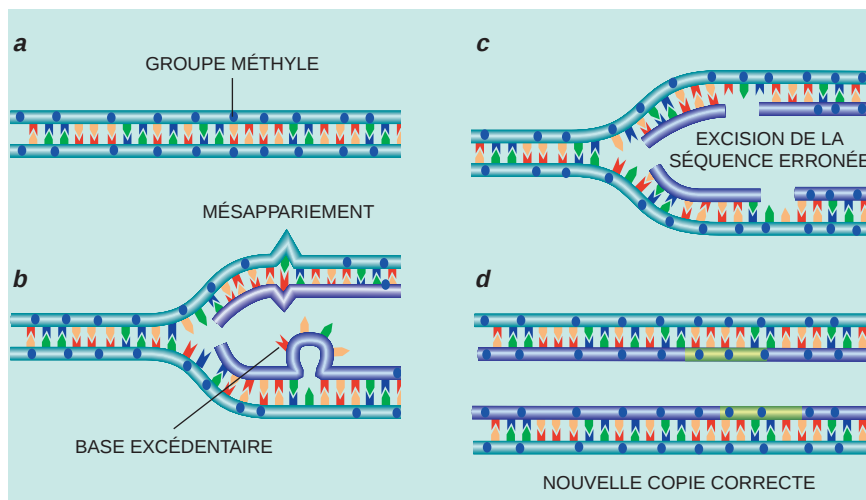
Mutagenèse et degré d'adaptation (également nommée valeur sélective) d'une population sont parfois antinomiques, surtout quand un taux de mutation élevé persiste après l'apparition d'une mutation favorable. Les mutateurs inducibles, c'est-à-dire les bactéries sauvages où les activités mutatrices temporaires sont génétiquement programmées, sont une façon de réduire le coût de la mutagenèse adaptative. Chez ces bactéries, les gènes mutateurs ne sont activés qu'en

réaction à une forte pression de sélection, et ils sont réprimés lorsque cesse le stress ou la carence.

Le système SOS des bactéries est l'exemple type d'un système mutateur inductible : contrairement au système de réparation des mésappariements, il n'intervient qu'en cas de stress notable. Chez ces bactéries, dès que l'ADN est lésé, l'ADN polymérase s'arrête de recopier le génome ; la protéine RecA facilite le clivage la protéine LexA, qui est le frein du système SOS (voir la figure 4). Dès que LexA est clivée (découpée), le système SOS, qui code une vingtaine de protéines, est activé. Les protéines de réparation assure la restauration du génome. Le système SOS contrôle divers gènes de recombinaison (*recA*, *recN*, *recQ*, *ruvA*, *ruvB*) et des enzymes mutases (*UmuC*, *UmuD* et *DinB*) qui favorisent l'accumulation des mutations : quand les bactéries subissent un stress génotoxique ou une carence, des gènes mutateurs normalement inhibés (*umuC*, *umuD* et *dinB*) sont activés. Lorsque le stress disparaît et que les conditions normales sont restaurées, en raison d'une adaptation génétique ou d'une modification favorable de l'environnement, les activités des gènes mutateurs et des gènes de recombinaison sont réduites.

Ces mutases sont des ADN polymérases très particulières : elles assurent la réplication de l'ADN, mais font beaucoup d'erreurs d'appariements des bases. Elles autorisent que des brins qui portent des lésions soient recopiés, permettant ainsi la survie de la bactérie (une ADN polymérase « normale » s'arrête dès qu'elle rencontre un brin endommagé). Cependant, comme elles augmentent le taux d'erreur, même en l'absence de lésions exogènes, le taux de mutation croît. Ces polymérases peu fiables ont vraisemblablement été sélectionnées pour permettre aux bactéries, d'une part, de faire face aux lésions, mais aussi, d'autre part, de produire, en cas de stress ou de carence, de nombreuses mutations, dont certaines ont une chance d'être adaptatives.

Ainsi, la sélection naturelle favoriserait une augmentation du taux de mutation lorsque les conditions ne sont plus favorables à la croissance. Si l'environnement ne semble pas diriger les mutations, il peut en augmenter la fréquence dans des situations de stress, même en l'absence de lésions exogènes de l'ADN : plus d'une souche bactérienne sur deux, isolée dans la nature, serait un mutateur inductible.



3. LE SYSTÈME DE RÉPARATION DES MÉSAPPARIEMENTS garantit que les brins d'ADN recopiés par la machinerie cellulaire des bactéries ne comporte pas d'erreurs. Lorsque les brins d'ADN modèles, caractérisés par les groupes méthyle qu'ils portent (a), sont recopiés, il se produit parfois des erreurs d'appariement : par exemple une adénine est placée face à une cytosine, ou des bases excédentaires sont introduites dans la séquence (b). La protéine de réparation MutS détecte l'erreur, active les protéines MutL et MutH et des enzymes qui découpent les zones lésées (c). La copie des brins erronés reprend et l'on obtient deux doubles brins corrects qui sont progressivement méthylés, comme les brins d'origine.