

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

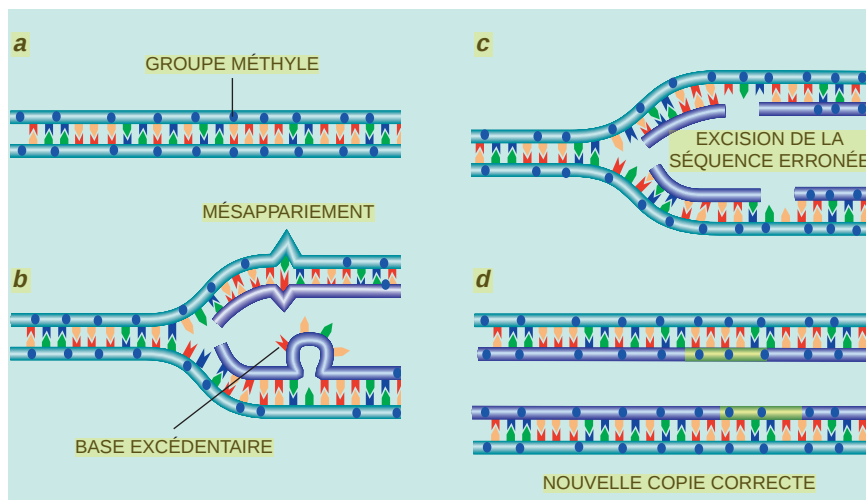
Mutagenèse et degré d'adaptation (également nommée valeur sélective) d'une population sont parfois antinomiques, surtout quand un taux de mutation élevé persiste après l'apparition d'une mutation favorable. Les mutateurs inducibles, c'est-à-dire les bactéries sauvages où les activités mutatrices temporaires 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.

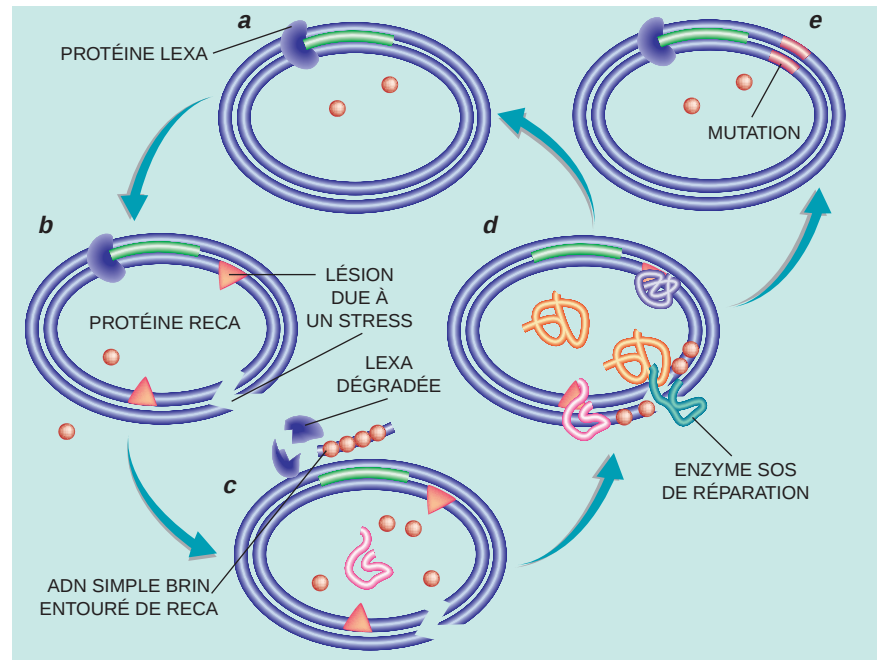
Les sites de contingence

Les événements de mutation sont particulièrement nombreux dans certaines régions du génome nommées locus ou sites de contingence. Certains pathogènes, tels les parasites et les bactéries, ont des groupes de gènes hypermutables qui, généralement, codent des molécules de surface que reconnaît le système immunitaire. Ces séquences hypermutables, les sites de contingence, permettent aux agents pathogènes de tirer parti de l'environnement tout en augmentant leur degré d'adaptation. La recombinaison, au sein d'un même génome ou entre génomes différents, augmente encore la probabilité qu'apparaissent des variants dont les antigènes de surface diffèrent.

Ces stratégies qui produisent de la variabilité génétique ont été adoptées par de nombreux parasites et par les bactéries, qui augmentent ainsi la diversité de leurs antigènes de surface : de cette façon, ces micro-organismes échappent au système immunitaire de l'hôte. Pour rendre leurs gènes hypermutables lorsque la pression de sélection est élevée, ils utilisent un stratagème qui a probablement été sélectionné par une alternance de pressions de sélection qui favorisaient l'expression des protéines de surface ou qui s'y opposaient. Dans les gènes codant ces protéines ou dans les régions situées en amont (dites promotrices) des motifs simples sont répétés ; ils sont constitués de séquences d'ADN courtes (de une à cinq paires de bases). Lorsque ces séquences courtes répétées sont recopiées, les ADN polymérases piétinent devant cette accumulation de motifs identiques, et se trompent.

Ces erreurs dues au glissement de la polymérase sont jusqu'à 10 000 fois plus probables qu'une substitution de bases, mais elles sont très bien corrigées par le système de réparation des mésappariements. Dans les souches sauvages, mais surtout dans les mutateurs dépourvus de système de réparation des mésappariements, ces séquences répétées augmentent les risques d'une mutation qui décale le cadre de lecture des gènes codant les antigènes de surface, de sorte que les protéines produites sont tronquées, ou qui modifie l'expression des gènes (voir la figure 5).

La longueur des motifs qui sont répétés dans les sites de contingence diffère d'une espèce de bactéries à une autre : courts chez *Helicobacter pilori* et *Mycobacterium tuberculosis*, ils sont plus longs chez



4. LE SYSTÈME SOS aide les bactéries à survivre aux lésions de l'ADN. Normalement, ce système est inhibé par la protéine LexA (a). En cas de stress (b), l'ADN est lésé, la protéine RecA est activée et forme un filament autour des brins simples d'ADN libérés lors de la dégradation ; cet ensemble dégrade la protéine LexA dont le rôle répresseur cesse (c). L'inhibition du système SOS est levée, et des enzymes de réparation commencent à être synthétisées. Certaines lésions (en orange) sont réparées : les délétions sont comblées et les bases endommagées remplacées (d). Quand la réparation est complète, la bactérie est identique à la bactérie d'origine et le système SOS est à nouveau mis au repos par la protéine LexA. Certaines lésions (en rouge, e) peuvent être transformées en mutations ; elles donnent alors naissance à de nouvelles protéines potentiellement avantageuses. Le système SOS confère temporairement une aptitude supérieure à la normale à réparer l'ADN endommagé, mais aussi à muter. Parce qu'il ne répare pas toutes les lésions fidèlement, et qu'il active des polymérases peu fidèles, il augmente la variabilité génétique.

plasma genitalium, ils sont plus longs chez *Neisseria gonorrhoeae* et *Haemophilus influenzae*. Notons qu'*Helicobacter* et *Mycoplasma* sont dépourvues d'un système de réparation des mésappariements classique. Étant donné la spécificité des systèmes de réparation des mésappariements chez les bactéries (réparation très efficace d'une ou de deux bases mal appariées, mais peu ou pas de réparation de plus de trois paires mal appariées) et étant donné le fait que l'ADN polymérase est d'autant plus infidèle que la séquence répétée est courte, on peut se demander si le taux de mutation des séquences répétées dans les sites de contingence n'a pas été optimisé.

Ces sites de contingence sont des «points chauds» de mutation et ils permettent de passer rapidement d'une population de bactéries qui expriment une protéine de surface particulière, ce qui peut être avantageux dans un environnement donné, à un variant qui ne l'exprime pas, ce qui serait intéressant pour la bactérie si les anticorps de l'hôte reconnaissent ses antigènes. Ces points chauds de muta-

tion agissent donc comme des «interrupteurs génétiques».

Ainsi, en plus des mutateurs qui modifient le taux de mutation de l'ensemble du génome et qui sont des mutateurs généralisés à tout le génome, tels le système de réparation des mésappariements – constitutif et généralisé – et le système SOS – inducible et généralisé –, des mutateurs localisés ne touchent qu'une partie du génome : les sites de contingence sont des mutateurs constitutifs localisés ; certains types de recombinaison qui permettent l'intégration ou la transposition de séquences d'ADN, grâce à des enzymes spécifiques, sont des mutateurs inducibles localisés. Ce type de mutations ciblées sur des gènes spécifiques ou sur certaines séquences représente encore un progrès vers l'optimisation du prix à payer pour la production de mutations favorables dans les gènes de contingence. Ces mécanismes moléculaires permettent l'émergence d'agents pathogènes qui présentent des antigènes modifiés que les anticorps ne reconnaissent pas.