

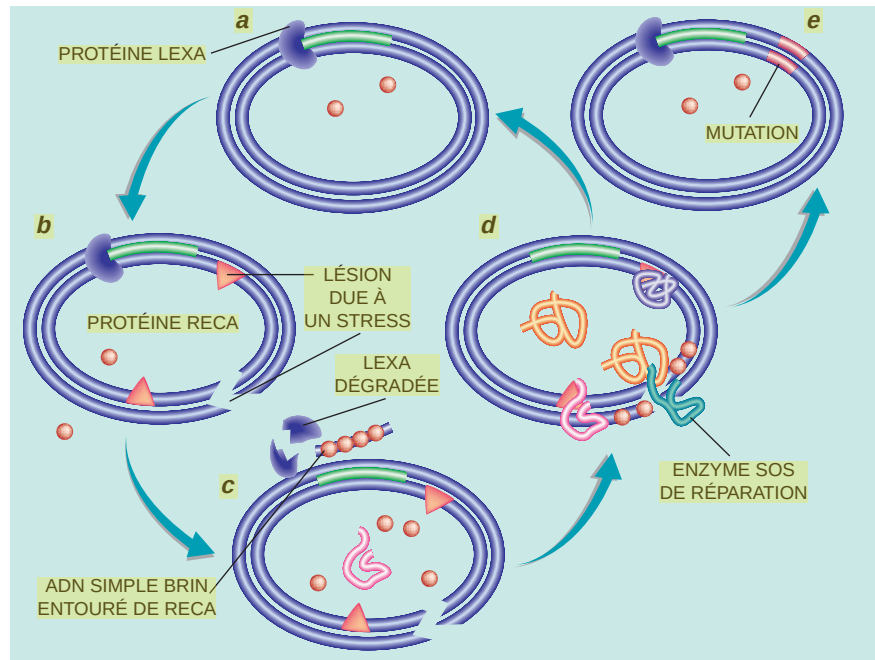
Les sites de contingence

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 favorisait 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 *Myco-*



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 – inductible 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 inductibles 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.