

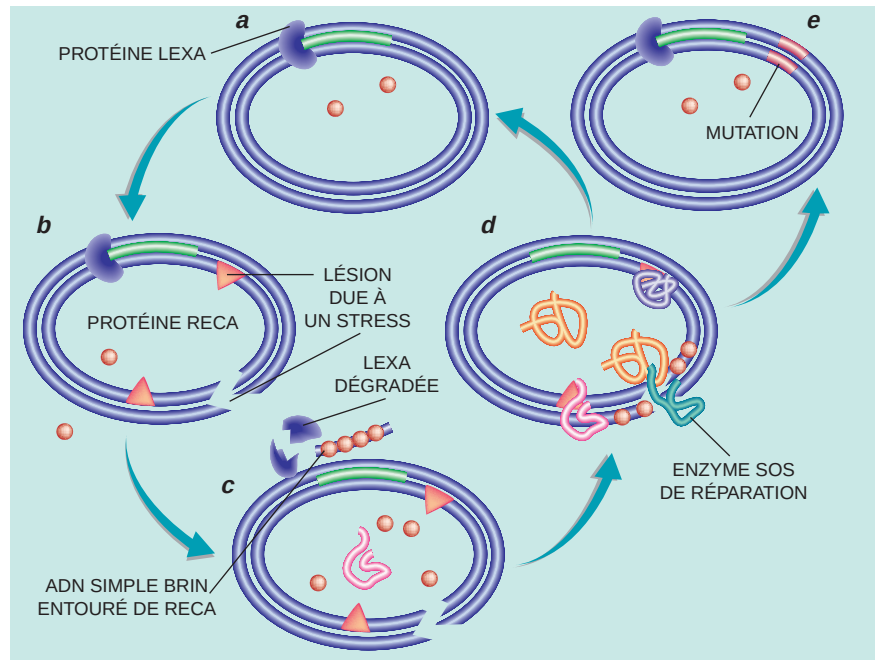
Les sites de contingence

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 *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.

Ces agents pathogènes, qui exploitent les failles du système immunitaire, sélectionnent alors des mécanismes moléculaires qui engendrent, chez l'hôte, un nouveau répertoire d'anticorps. Citons à nouveau la Reine rouge, «pour rester au même endroit, il faut courir aussi vite que possible». Et la course continue, sans interruption : les pressions de sélection varient avec le temps, obligeant micro-organismes et systèmes immunitaires à évoluer en permanence. Le devenir d'un système qui engendre de la variabilité génétique est vraisemblablement lié à l'intensité des pressions de sélection qu'il subit. Si les points chauds de mutation jouent un rôle notable dans la genèse de mutations, lorsque la pression de sélection est récurrente, ils ne sont pas associés aux mécanismes d'acquisition d'une résistance aux antibiotiques, laquelle ne peut survenir qu'en raison d'une mutation ponctuelle ou du transfert horizontal d'un gène de résistance.

Une autre façon d'accélérer la vitesse d'évolution consiste à augmenter les échanges génétiques, ce qui permet le transfert de fonctions préalablement sélectionnées. Ainsi, les bactéries peu-

vent acquérir des séquences chromosomiques portant un gène de résistance d'une autre souche d'autant plus facilement que le système de réparation des mésappariements est inactivé, de façon transitoire ou permanente. Toutefois, les gènes de résistance sont souvent portés par des plasmides (des «minichromosomes» circulaires qui peuvent se propager d'une bactérie à une autre) et des transposons (des éléments mobiles qui «sautent» d'un génome à un autre).

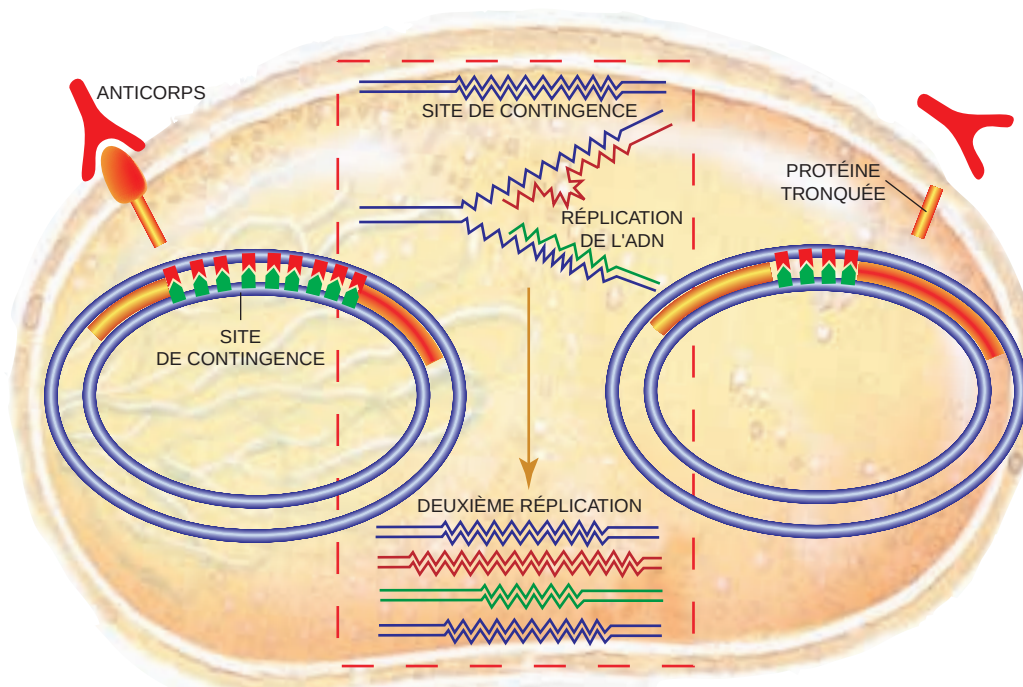
Évolution et résistance aux antibiotiques

Ces éléments mobiles que l'on qualifie souvent d'égoïstes ou de parasites, cherchent à optimiser leur survie, même au détriment du reste du génome. Ainsi, un prophage (un ADN de virus intégré à un chromosome bactérien) peut quitter une bactérie hôte dont la survie est menacée ; il entraîne la lyse. Ce type de comportement égoïste est fréquent, surtout pour les gènes portés par les plasmides et les transposons. Lors d'un stress, un plasmide peut survivre à son hôte en

quittant le navire bactérien ; il est alors transféré à d'autres bactéries, qui expriment les gènes qu'il contient. De plus, au cours d'un stress, on constate une augmentation de la mobilité des éléments transposables et une augmentation du transfert des plasmides. Ces mécanismes ne semblent pas dirigés par la pression de sélection que subit la bactérie, mais correspondraient à une réaction sélectionnée par l'évolution pour augmenter la survie des ADN parasites. Or ces éléments transférables portent souvent des gènes qui permettent aux bactéries de résister aux antibiotiques.

Normalement les antibiotiques agissent en inhibant la transcription de l'ADN bactérien en ARN, ou en empêchant la fabrication des protéines bactériennes, ou encore celle de la paroi des nouvelles bactéries, qui se vident alors de leur contenu. Toutefois, les bactéries ont acquis divers moyens de contrecarrer ces actions : certaines produisent des usines à protéines (les ribosomes) que les antibiotiques ne reconnaissent pas et, par conséquent, n'inactivent pas ; certaines enzymes bactériennes inactivent les antibiotiques ; certains canaux qui permettent normalement aux antibiotiques de pénétrer dans les bactéries restent obturés ; enfin, des «pompes» refoulent vers l'extérieur tout antibiotique qui aurait réussi à pénétrer dans la bactérie (voir la figure 6).

Ces résistances sont acquises par des mutations qui se transmettent ensuite «verticalement» d'une génération à la suivante, tandis que les plasmides peuvent non seulement se transmettre «verticalement» comme les chromosomes, mais aussi «horizontalement», en passant d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice. Les plasmides se multiplient au même rythme que le chromosome bactérien et sont transférés à toute la descendance des bactéries qui les portent. Quand une bactérie est résistante en raison d'un gène plasmidique, toute sa descendance est résistante. De surcroît, les plasmides de résistance peuvent être transférés horizontalement à d'autres espèces de bactéries. Ainsi, les plasmides favorisent la dissémination de la résistance. Ces transmissions de gènes sont d'autant plus redoutables que les plasmides portent souvent plusieurs gènes de résistance, notamment des gènes codant des enzymes qui inactivent les antibiotiques. La multirésistance portée par les plasmides est



5. LES SITES DE CONTINGENCE sont constitués de séquences répétées, par exemple de paires adénine-thymine (en vert et rouge). Quand l'ADN polymérase recopie les gènes qui contiennent de telles séquences, elle trébuche et se trompe (au centre) : les séquences répétées (le zigzag vert et le rouge dans le cadre en pointillés) sont soit trop longues (en rouge), soit trop courtes (en vert). Après une deuxième répllication de l'ADN, les bactéries qui héritent de l'ADN identique à l'ADN initial produisent des protéines fonctionnelles. Au contraire, les bactéries qui ont des séquences répétées trop longues ou trop courtes codent des protéines tronquées. Ces protéines sont souvent des antigènes de surface : quand elles sont tronquées, le système immunitaire de la personne infectée ne les reconnaît pas. Les sites de contingence sont une des ruses utilisées par les bactéries pour déjouer les défenses immunitaires.