

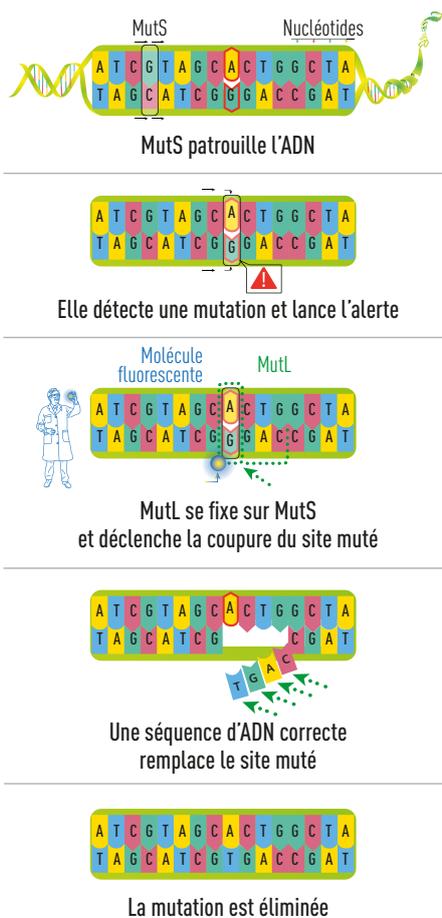
GÉNÉTIQUE  
BACTÉRIENNEMuter pour  
se protéger

Véritables moteurs de l'évolution, les mutations de l'ADN restent mal comprises. Une étude vient cependant de lever le voile sur les mécanismes en jeu et leur rôle dans la survie des bactéries : une avancée considérable pour la médecine, qui butte contre les capacités d'adaptation des agents pathogènes.

La « matière première de l'évolution » : c'est ainsi qu'Ivan Matic, chercheur à l'université Paris Descartes, décrit les mutations. Ces modifications de l'ADN, permanentes et héréditaires, sont en effet ce qui nous distingue fondamentalement d'une amibe. Rares et le plus souvent nocives, elles peuvent aussi donner naissance à des avantages biologiques considérables. Mais leur apparition spontanée, en l'absence de facteurs mutagènes externes comme les rayons ultraviolets, reste malgré tout mystérieuse... C'est pourquoi Ivan Matic et son équipe se réjouissent d'avoir enfin trouvé un début de réponse à cette importante question. Leur secret ? Une méthode de visualisation des mutations en temps réel, développée par le laboratoire parisien en 2012. Le principe est simple : les mutations sont le résultat d'erreurs d'appariement entre des nucléotides, ces molécules qui constituent les deux brins complémentaires de l'ADN. Or, les êtres vivants ont développé des systèmes de détection et de réparation de ces erreurs (voir schéma) qui reposent sur deux protéines : MutS, qui détecte la mutation, et MutL, qui en déclenche la correction. En attachant une molécule fluorescente à MutL pour la rendre facilement détectable,

l'équipe d'Ivan Matic est parvenue à observer l'apparition des mutations en temps réel, dans des cellules toujours vivantes.

Principe de la détection et de la réparation des erreurs de mutation



Et ce n'est pas tout. Il ne suffit pas de pouvoir détecter les mutations spontanées : encore faut-il y déceler un sens. Les chercheurs ont donc eu recours à des rapporteurs d'état cellulaire, c'est-à-dire des molécules qui réagissent d'une façon spécifique à un état donné de la cellule, par exemple en luisant si certaines protéines de la cellule sont endommagées. Ces rapporteurs leur ont permis de suivre et de relier le taux de mutation et l'état cellulaire de populations d'*Escherichia coli*, une bactérie commune dans l'intestin des animaux. « C'est un travail pionnier », se réjouit Ivan Matic, non sans raison. « Les méthodes utilisées jusqu'à maintenant étaient plus indirectes, et ne permettaient pas de connaître les conditions dans lesquelles les mutations apparaissent. »

Et les résultats sont à la hauteur : il s'avère qu'il existe des sous-populations de bactéries au taux de mutation plus élevé que la moyenne en conditions de stress purement interne (problèmes de maintenance de l'ADN et de production de protéines, par exemple), sans influence mutagène. « En l'absence de stress extérieur comme un traitement antibiotique, ces mutants sont rares et la population générale reste génétiquement stable, explique le chercheur. Mais lorsqu'un stress brutal survient et tue la majorité des bactéries, ces sous-populations – plus diverses en raison de leur taux de mutation élevé – ont de plus grandes chances de survivre pour régénérer la colonie. » En servant de réservoir de variabilité génétique, elles protègent ainsi leur population contre les dangers d'un environnement changeant.

La prochaine étape sera de comprendre les mécanismes moléculaires précis qui conduisent à cette hétérogénéité. Car l'enjeu est de taille : ce sont ces sous-populations mutantes qui permettent aux agents pathogènes – bactéries, mais aussi virus et même cellules cancéreuses – de résister aux traitements, un problème majeur pour la médecine moderne. Mieux comprendre ce système pourrait donc permettre d'améliorer les traitements existants, voire d'en développer de nouveaux.

Simon Bourdin

Ivan Matic : unité 1001 Inserm/Université Paris Descartes, Robustesse et évolutivité de la vie

A. C. Woo et al. *Sci. Adv.*, 20 juin 2018 ; doi : 10.1126/sciadv.aat1608