

Mutagenèse et adaptation

François Taddei
Ivan Matic
Miroslav Radman

Société Française de Génétique

Président

A. Nicolas

Président d'honneur

F. Jacob

Vice-présidents

R. Berger

S. Potier

G. Tachdjian

H. Thiellement

Secrétaire général

M. Solignac

Trésorier

P.-M. Sinet

Prière d'adresser toute correspondance au Secrétariat général de la SFG, Michel Solignac, laboratoire de biologie et génétique évolutives, bâtiment 13, Cnrs, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

Comité de rédaction

A. Bernheim

M. Bolotin-Fukuhara

M. Fellous

J. Géniermont

M.C. Hors-Cayla

B. Michel

R. Motta

A. Nicolas

M. Solignac

S. Sommer

P. Thuriaux

D. de Vienne

Secrétaire

M.-L. Prunier

Théories lamarckienne et darwinienne

La théorie néodarwinienne est celle qui rend le mieux compte des mécanismes connus de l'évolution de l'adaptation des organismes vivants (voir *figure 1A*). Aujourd'hui admise par la plupart des biologistes, elle suppose qu'au sein d'une population, il existe un polymorphisme génétique, et que la sélection naturelle favorise les allèles ayant la plus grande valeur adaptative (ceux qui maximalisent les chances de l'individu d'avoir une descendance). D'après cette théorie, l'évolution est le fruit de deux mécanismes bien distincts mais complémentaires: mutagenèse et sélection naturelle. Certains généticiens moléculaires entreprirent de caractériser les mécanismes générateurs de mutations, et les généticiens des populations démontrèrent l'efficacité de la sélection naturelle. L'alternative proposée au préalable par Lamarck semblaient n'intéresser que les historiens des sciences, cette alternative pourrait en termes modernes être décrite schématiquement comme une mutagenèse qui serait dirigée par la pression de sélection de façon à ne créer que des mutations utiles (voir *figure 1A*). La théorie néodarwinienne a été renforcée par les découvertes de la biologie moléculaire. Les résultats de cette dernière peuvent se résumer à ce qui en est devenu le « dogme central », qui stipule que l'information va de l'ADN vers les protéines, *via* l'ARN, sans que le passage des protéines à l'ARN soit possible (dogme central [ADN \rightleftharpoons ARN \rightarrow protéine] [1]).

Néanmoins, en 1988, Cairns *et al.* remirent en cause ces théories darwiniennes par des expériences où ils montrèrent que sur milieu sélectif non léthal, la bactérie *Escherichia coli* semble susceptible de « diriger » les mutations adaptatives qui permettent sa croissance [2]. La polémique déclenchée par cette hypothèse « lamarckienne », selon laquelle les bactéries seraient capables de transmettre à leur descendance des caractères acquis sous la pression de sélection, fut très vive, les deux communautés de généticiens trouvant là un sujet commun d'étude. Immédiatement, les généticiens moléculaires proposèrent des mécanismes moléculaires (par exemple, une activité de réparation des mésappariements de base ralentie pourrait permettre de tester l'intermédiaire mutagène *via* la transcription du brin erroné [3]) permettant de rendre compte des résultats sans remettre en cause le dogme central. Une hypothèse particulièrement hérétique proposée par J. Cairns était que, à la suite de la production d'une protéine fonctionnelle, l'information passe aux acides nucléiques (cette hypothèse a été rejetée par J. Cairns dans un travail ultérieur [4]). Les généticiens des populations ont alors montré que ses conclusions étaient hâtives, car il existe d'autres possibilités permettant d'expliquer la cinétique d'apparition des mutations sur les boîtes de Pétri (par exemple, une croissance ralentie des mutants) [5]. Aujourd'hui, même s'il semble que le dogme central ne soit plus en péril, ce débat passionnant n'est pas encore clos.

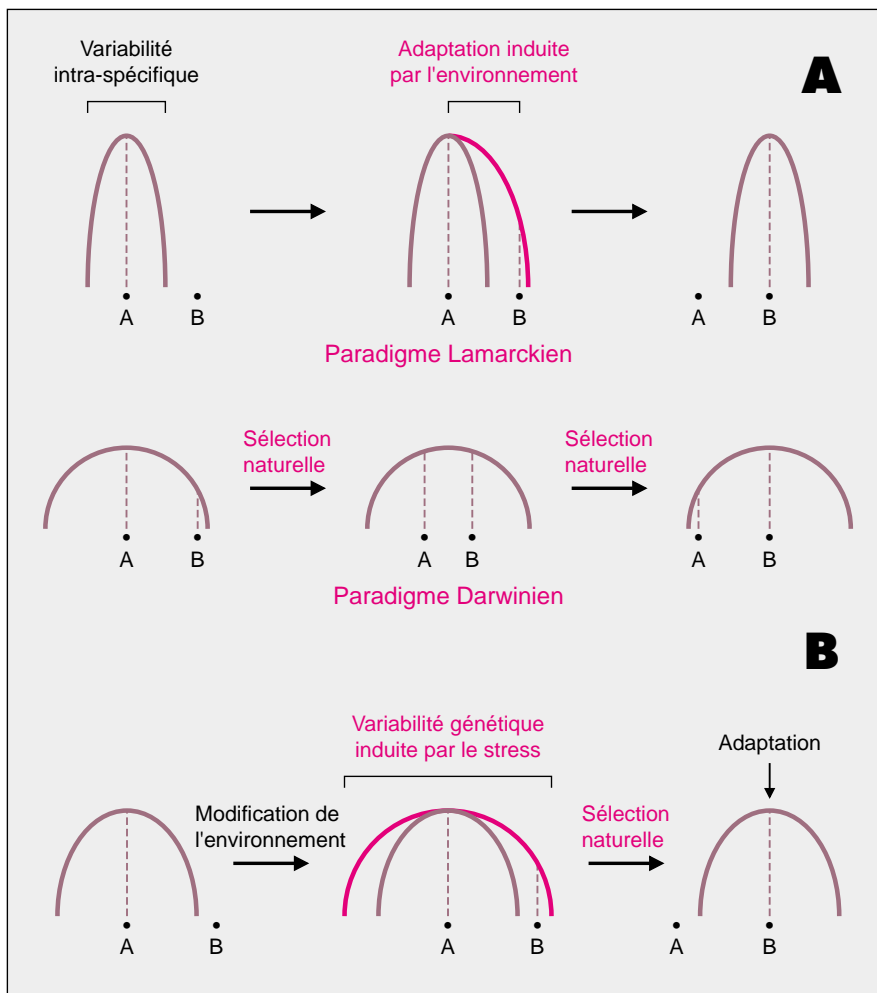


Figure 1. **A. Théories lamarckienne et darwinienne.** Sur cette figure où sont représentés les histogrammes des fréquences de différents allèles présents dans la population, on peut schématiquement (et naïvement) traduire en des termes simplistes et modernes les théories proposées par Lamarck et Darwin comme suit : pour Lamarck l'adaptation de la population est induite par une modification de l'environnement, l'allèle B n'étant pas présent dans la population avant le changement d'environnement ; pour Darwin, la variabilité génétique (symbolisée par l'allèle B) préexiste, la sélection naturelle se contentant de favoriser l'allèle B mieux adapté au nouvel environnement (d'après [25]). **B. Modification du paradigme darwinien.** Les différents résultats décrits dans le texte permettent de proposer la figure suivante qui reprend une idée qui n'aurait probablement pas déplu à Lamarck d'une influence de l'environnement sur la mutagenèse tout en respectant l'un des dogmes darwiniens qui impose que les mutations aient lieu indépendamment de leur utilité. (D'après [25].)

En tout cas, un des mérites de la remise en cause du paradigme néodarwinien par J. Cairns est d'avoir poussé de nombreux biologistes à essayer de comprendre le comportement des cellules en dehors de leur phase de croissance exponentielle.

En outre, les contacts des deux communautés de généticiens se sont renforcés à l'occasion de rencontres parfois passionnées mais toujours passionnantes. De nouvelles collaborations sont nées de ces échanges, permettant ainsi d'aborder certains

des mécanismes de l'évolution sous d'autres angles. De nombreuses questions méritent en effet d'être analysées conjointement (par exemple, les mécanismes de la spéciation [6] et les liens entre environnement et contrôle de la variabilité génétique).

Le but de cet article est de présenter les différentes visions des liens entre environnement et mutagenèse. Nous présenterons donc successivement la vision classique, dans laquelle les mutations sont un mal nécessaire qu'il faut chercher à minimiser, puis la controverse ouverte par les travaux de John Cairns sur la mutagenèse adaptative, enfin, nous esquisserons un modèle selon lequel, si l'environnement ne dirige pas les mutations, il est capable d'augmenter leur fréquence (indépendamment de leur utilité), et de sélectionner celles qui sont utiles.

Le paradigme classique : le taux de mutation est minimal

En 1943, les expériences de Luria et Delbrück furent les premières à démontrer que, lorsque *E. coli* est mise en présence d'une sélection létale (des phages lytiques), la variabilité génétique est produite indépendamment de la sélection. Ces expériences reposaient sur les tests de fluctuation obtenus en mesurant la variance du nombre de mutations observées dans un grand nombre d'expériences indépendantes (le modèle lamarckien prédit une distribution suivant une loi de Poisson et le modèle darwinien conduit à une variance bien supérieure, ce qui a été observé expérimentalement) [7]. Ces conclusions, confirmées par de nombreux travaux ultérieurs sur les mécanismes de la mutagenèse, ont permis d'intégrer les bactéries dans le cadre de la théorie néodarwinienne.

La vision classique des contraintes sur les vitesses d'évolution est que, les mutations étant essentiellement neutres ou délétères, le taux de mutation est nécessairement minimal. La proposition de Kimura d'un taux de mutation aussi faible que possible [8] est corroborée par l'existence de nombreux mécanismes anti-

mutateurs et la fixité du taux de mutation par génome (une mutation pour 300 génomes répliqués pour les micro-organismes à ADN [9]).

Dans cette optique, les contraintes empêchant d'atteindre un taux de mutation nul sont la vitesse de répllication et, plus généralement, le coût des systèmes antimutateurs. L'analyse comparative des taux de mutation, la biologie moléculaire et la génétique des populations s'accordaient donc sur le paradigme d'un taux de mutation minimal. Les travaux récents sur la « mutagenèse adaptative » ont tout d'abord remis en cause la théorie néodarwinienne puis, comme par ricochet, cette vision d'un taux de mutation nécessairement minimal.

Une théorie hérétique : les mutations sont dirigées

Une série d'expériences mises en œuvre par Cairns *et al.* montrait que lorsque *E. coli* est soumise à une pression de sélection non létale, les mutations permettant de restaurer la croissance s'accumulaient préférentiellement [2]. La possibilité que les bactéries soient capables de diriger les mutations remettait en cause l'un des fondements du darwinisme, la séparation entre génération de variabilité génétique et pression de sélection.

Les généticiens des populations cherchaient des arguments de croissance différentielle (par exemple, une croissance ralentie des suppresseurs de mutation ambre étudiés par J. Cairns) [10] pour montrer que les mutations n'étaient pas dirigées par la sélection et étaient donc bien « darwiniennes ». Les généticiens moléculaires ont proposé que certains des aspects des mécanismes qui règlent l'apparition de la variabilité génétique dans les conditions de croissance exponentielle pourraient être responsables de l'accumulation des mutations sur milieu sélectif.

Dans les cas les plus étudiés de ce qui fut alors appelée « mutagenèse adaptative », il semble que des mécanismes spécifiques du système soumis à la sélection soient induits par le *stress* associé à la sélection plus que par la pression sélective elle-même.

La question qui se pose alors est de savoir si les mutations qui s'accumulent dans ces phases de carence prolongée sont un mal inévitable [9], ou si elles sont la conséquence de la mise en route de programmes génétiques spécifiques [11].

Une caractéristique importante des systèmes les plus étudiés de la mutagenèse adaptative est qu'ils dépendent du fonctionnement d'ADN « parasites » plasmidiques ou des éléments transposables. Une autre façon d'analyser les résultats de la mutagenèse adaptative est donc de se placer du point de vue de ces gènes au comportement égoïste plutôt que de celui de la cellule. Ces gènes cherchent à maximaliser leur survie et cela éventuellement au détriment du reste du génome [12]. La différence principale entre ces gènes parasites et ceux du chromosome bactérien est leur forte capacité de transmission horizontale d'une cellule à l'autre. Ils peuvent donc augmenter leur valeur adaptative en quittant la bactérie hôte.

Ce comportement est particulièrement avantageux lorsque la survie de l'hôte est menacée. Ainsi, l'ADN d'un phage lambda intégré au chromosome bactérien, répliqué avec les autres gènes chromosomiques, quitte *E. coli* dont il entraîne la lyse lorsque la bactérie est soumise à des traitements perturbant la répllication du chromosome bactérien [13]. Ce type de comportement égoïste est fréquent, et de nombreux gènes portés par des plasmides, des phages ou des transposons sont induits par divers *stress*. Ces gènes, qui utilisent les mécanismes cellulaires de réponse au *stress* (par exemple la réponse SOS ou l'AMP cyclique [14]), vont alors favoriser leur propre survie. Ainsi, un phage ou un plasmide conjugatif peuvent survivre à leur hôte en le quittant lors de ces *stress* (comme les rats quittent le navire lors d'un naufrage). Pour les éléments transposables, une mobilité accrue dans ces conditions pourrait permettre leur intégration sur l'un de ces vecteurs en partance.

On voit donc que certains mécanismes observés dans la mutagenèse « adaptative » (mobilité d'élément

transposable, augmentation du transfert de plasmides) ne semblent pas dirigés par la pression de sélection, mais pourraient plutôt correspondre à une réponse sélectionnée par l'évolution pour augmenter la survie de ces ADN parasites.

Ces mécanismes induits par les *stress* peuvent aussi augmenter le taux de mutation de ces ADN parasites. Ainsi, le taux de mutation d'un phage lambda est d'environ 10^{-9} par base lorsqu'il est intégré au chromosome bactérien (taux équivalent à celui du chromosome) et de 10^{-7} par base lors d'un cycle lytique [6]. De même, le taux de mutation du facteur F, qui est très faible lors de la croissance végétative, augmente dans les conditions de transfert conjugatif ou de carence (*voir* [14] et références citées).

L'hypothèse de la vitesse de la Reine Rouge : le taux de mutation dépend de l'environnement passé et présent

Plus généralement, on peut se demander si le taux optimal de mutation ne varie pas en fonction de l'environnement : minimal lorsque les conditions sont favorables à la croissance, il augmenterait en cas d'inadaptation à l'environnement (par exemple, lors de *stress* exercés, soit par les autres organismes de l'écosystème, soit par des modifications physico-chimiques du milieu). Cette hypothèse, dite de la vitesse de la Reine Rouge en hommage au personnage de Lewis Carroll qui court sans pour autant avancer car le paysage se déplace avec elle (*figure 2*), suppose que l'adaptation des organismes à leur environnement est, au mieux, éphémère du fait de l'impact de l'évolution des différents organismes sur l'environnement [15].

Dans une telle hypothèse, l'adaptation des organismes n'étant pas parfaite, il existe une compétition intraspécifique favorisant les mécanismes engendrant le plus rapidement le génotype adapté. En l'absence de système n'engendrant que les mutations utiles, un tel mécanisme aura bien sûr un coût lié à l'apparition de mutations défavorables.

Le mutateur est sélectionné de manière indirecte : si la mutation

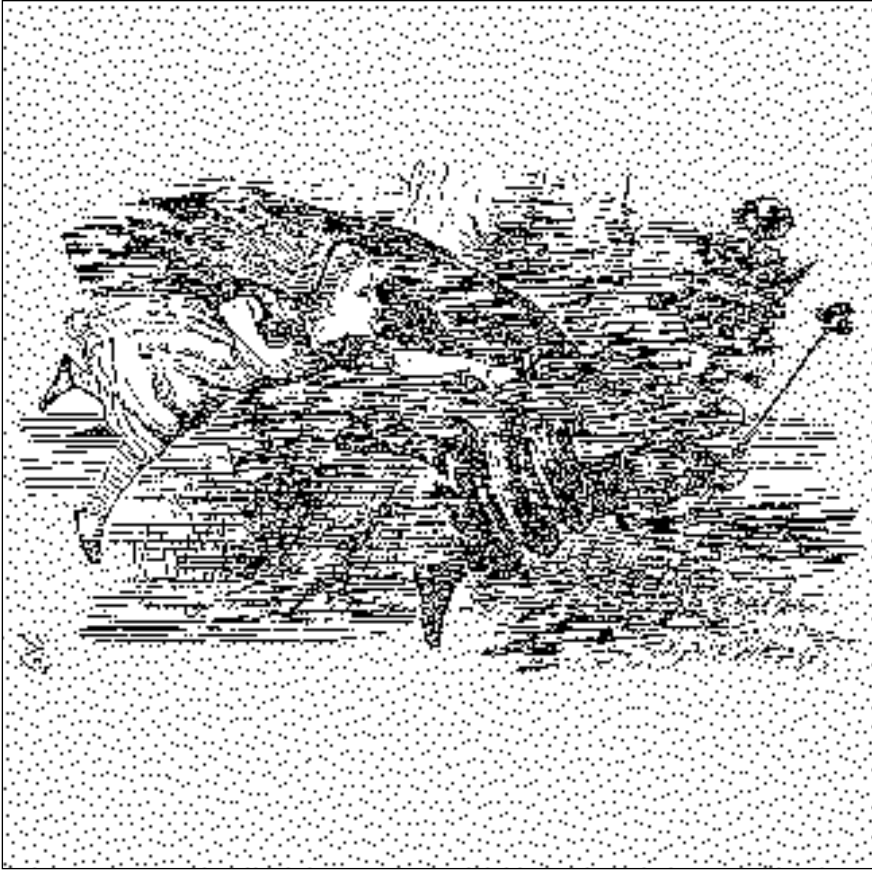


Figure 2. **La vitesse de la Reine Rouge.** "Well, in our country" said Alice, still panting a little, 'you'd generally get to somewhere else – if you ran very fast for a long time, as we have been doing. "A slow sort of country !" said the queen. "Now, here, you see, it takes all the running you can do, to keep in the same place. If you want to get somewhere else, you must run at least twice as fast as that." Lewis Carroll [27].

La Reine Rouge entraîne Alice dans une course éperdue sans pour autant qu'elles ne bougent de la position qu'elles occupent au pied de l'arbre [26]. Ce personnage de Lewis Carroll symbolise aujourd'hui la difficulté des organismes à s'adapter à un environnement qui change en permanence en raison à la fois des modifications exogènes de l'environnement et de celles induites par les habitants de l'écosystème [15]. Il est vraisemblable que cette pression permanente en faveur du changement favorise les systèmes mutateurs (voir Tableau I) chez les cellules soumises à de fortes pressions de sélection (par exemple, les cellules tumorales et les bactéries pathogènes).

qu'il a causée est favorable, ses chances de survie augmentent; en revanche, s'il a produit une mutation délétère, il est vraisemblablement voué à l'extinction. Ce phénomène est d'autant plus marqué que la recombinaison est limitée. En effet, celle-ci permet de séparer la mutation du mécanisme mutateur l'ayant

engendrée. L'analyse qui suit s'applique donc tout particulièrement aux cellules ayant une expansion clonale (par exemple, les cellules tumorales et les bactéries).

Le mutateur étant sélectionné de manière indirecte, on peut supposer qu'un taux de mutation élevé, tout comme d'autres mécanismes qui aug-

mentent la distribution de la valeur sélective de la descendance (par exemple, la reproduction sexuée ou la migration), est soumis à des sélections aux effets divergents: défavorables au niveau interindividus et favorables dans une compétition intergroupes. Ce type de question mériterait d'être modélisé par une approche de génétique des populations, et abordé expérimentalement (l'évolution des micro-organismes, dont les temps de génération sont courts, se prête bien à une approche expérimentale [16]). On peut néanmoins faire d'ores et déjà certaines remarques d'ordre général.

Le solde coût/bénéfice d'un mécanisme générateur de variabilité génétique déterminera si ce mécanisme peut s'établir dans la nature. Il existe au moins deux types de paramètres qui sont susceptibles d'affecter la valeur du solde associé au mécanisme mutateur (*Tableau I*): sa localisation (restreinte à certaines régions de l'ADN ou généralisée à l'ensemble du génome) et sa durée dans le temps (selon qu'il se manifeste seulement en période de *stress* ou de façon permanente).

De nombreux mécanismes de ce type ont passé le test de la sélection naturelle. Les deux paramètres (spatiaux et temporels) étant indépendants, on retrouve des mécanismes localisés permanents (par exemple, « points chauds » de mutagenèse [17]) et inductibles (par exemple, recombinaison spécifique de site) et des mécanismes mutateurs généralisés permanents (par exemple, bactéries déficientes en système de réparation des mésappariements [SRM]) et des mécanismes mutateurs généralisés inductibles (par exemple, induction de la réponse SOS).

On peut même observer une synergie entre divers mécanismes: ainsi, un point chaud de mutation peut devenir « brûlant » dans des bactéries déficientes en SRM ou induites pour le SOS. De tels phénomènes, qui peuvent rendre chaudes voir brûlantes certaines régions de l'ADN en présence d'une pression de sélection alors que d'autres régions du génome restent « froides », peuvent s'expliquer par des pressions de sélection

Tableau I		
EXEMPLES DE MÉCANISMES MUTATEURS		
Mutateurs	Inductibles	Constitutifs
localisés	recombinaison site spécifique	motif nucléotidique répété (X) _n
généralisés	SOS ⁺	SRM ⁻

On peut différencier les divers types de mutateurs sur deux axes. Un axe temporel qui sépare les mutateurs selon qu'ils sont actifs en permanence (mutateurs constitutifs) ou seulement en réponse à certains signaux (mutateurs inductibles). Sur le deuxième axe, on distingue les mutateurs qui modifient le taux de mutation de l'intégralité du génome (on parle de mutateurs généralisés) de ceux qui n'affectent qu'une portion de celui-ci, appelés mutateurs localisés. Ces deux axes permettent de définir quatre types de mutateurs. Ainsi, les motifs nucléotidiques répétés de type (X)_n où X est un motif nucléotidique et n le nombre de répétitions, sont des mutateurs localisés et constitutifs. De même, les recombinaisons sites spécifiques qui permettent l'intégration des phages ou la transposition de séquences d'insertion nécessitent l'induction d'enzymes spécifiques. Pour plus d'information sur les systèmes généralisés que sont le SRM (permanent) et le SOS (inductible) on pourra se référer à [24, 26]. SRM: système de réparation des mésappariements.

subies antérieurement au cours de l'évolution plutôt que par un choix lamarckien des mutations utiles.

Une autre façon d'accélérer la vitesse d'évolution consiste à augmenter les échanges génétiques, ce qui permet le transfert de fonctions préalablement sélectionnées. Les plasmides conjugatifs, les phages, la transformation, la réponse SOS et une inactivation (transitoire ou permanente) des systèmes de restriction ou du SRM augmentent de tels échanges [6].

Dans le cas de bactéries pathogènes, soumises à de fortes pressions de sélection dues, entre autres, au système immunitaire, certains de ces mécanismes générateurs de variabilité génétique sont observés fréquemment. Parallèlement, les hôtes sont capables de synthétiser des répertoires de molécules antibactériennes engendrées par des mécanismes analogues, voire même identiques aux systèmes bactériens précités (réarrangement chromosomique, conversion génique, points chauds de mutation, etc. [18]). La restriction de la génération de variabilité génétique à un sous-ensemble de cellules (cellules B et T dans le cas du système immunitaire) est une façon de diminuer les coûts associés à la production de variabilité génétique. Cette limitation de la variabilité génétique à une sous-

population de cellules hypermutatrice pourrait être utilisée également par les bactéries [19].

De même que les mutateurs bactériens, ces mécanismes qui engendrent la variabilité de la réponse immunitaire sont sélectionnés de manière indirecte, c'est-à-dire en fonction de la capacité du répertoire engendré de faire face aux infections sans entraîner de réponse auto-immune. Ces mécanismes immunitaires permettent l'émergence de pathogènes qui présentent des antigènes modifiés, voire modifiables (par exemple, *via* la sélection d'un point chaud de mutation dans les antigènes de surface ou d'un autre mécanisme mutateur) et qui, éventuellement, ne seront pas reconnus par le répertoire des anticorps. De tels pathogènes, qui exploitent les failles du système immunitaire, peuvent, à leur tour, sélectionner chez leurs hôtes des mécanismes moléculaires différents, engendrant un autre répertoire d'anticorps.

Ce type de scénario moléculaire s'inscrit parfaitement dans le cadre de l'hypothèse de la vitesse de la reine rouge, selon laquelle les pressions de sélection varient avec le temps, obligeant les organismes à évoluer en permanence. Il montre également quel rôle les mécanismes générateurs

de variabilité génétique peuvent jouer dans les relations hôte/parasite, et cela chez les deux protagonistes.

Il est vraisemblable que le devenir d'un système générateur de variabilité génétique soit lié à l'intensité des pressions de sélection. Cette idée assez intuitive pourrait permettre d'expliquer l'accélération des vitesses d'évolution d'ADN ribosomiques observée lors d'événements de spéciations bactériennes rapides (radiations adaptatives) [20]. Ainsi, dans ces phases où de nouvelles niches s'ouvrent, les pressions de sélection seraient plus fortes, favorisant les allèles mutateurs qui laisseraient leur « trace » sous forme de mutations (probablement neutres) dans ces ADN ribosomiques.

Au niveau expérimental, cette idée est corroborée par des expériences effectuées en chimiostat (milieu liquide, homogène et de composition chimique stable). Ainsi, lors de compétitions dans ce nouvel environnement, les mutateurs généralisés et permanents sont sélectionnés [21]. En revanche, au bout de 2000 générations dans cet environnement, le taux de mutation d'une souche mutatrice est sensiblement réduit [22].

Les mécanismes mutateurs inductibles, dont le coût est *a priori* plus faible que celui des mutateurs permanents, ne sont pas l'apanage des ADN parasites. Ainsi, on peut observer une mutagenèse induite spécifiquement dans l'environnement structuré constitué par les colonies vieillissantes d'*E. coli* [23]. Cette mutagenèse dépend de l'AMP cyclique et de la réponse SOS. Ce lien entre le niveau d'énergie de la cellule, qui est reflété par la concentration en AMP cyclique, et la mutagenèse *via* la réponse SOS, permet de penser que la sélection naturelle a favorisé une augmentation du taux de mutation lorsque les conditions n'étaient plus favorables à la croissance.

Quoi qu'il en soit, cette mutagenèse montre que si l'environnement ne semble pas « diriger » les mutations, il peut augmenter la fréquence de mutation dans des situations de *stress* (figure 1B), et cela, même en l'absence de source exogène de lésions de l'ADN.



La conservation dans l'ensemble du vivant de certaines des protéines impliquées dans le contrôle de la variabilité génétique [24] laisse espérer que ces travaux effectués sur la bactérie *E. coli* pourront également avoir des répercussions sur l'étude d'autres organismes.

En conclusion, on peut dire que parmi les contraintes sur les vitesses d'évolution, les pressions de sélection passées semblent jouer un rôle majeur. Celles-ci ont non seulement sélectionné les événements permettant l'adaptation des organismes à leur environnement, mais aussi, indirectement, les mécanismes qui ont engendré ces événements. De tels mécanismes mutateurs peuvent parfois répondre de façon très spécifique, bien que non dirigée, aux *stress* de l'environnement.

Une mutagenèse accrue est aussi responsable de certains cancers, probablement en facilitant l'adaptation des cellules tumorales. Il peut paraître paradoxal de parler de valeur adaptative pour des cellules cancéreuses vouées à l'extinction comme toute lignée somatique. Néanmoins, croire que ces cellules n'entrent pas en compétition pour les facteurs de croissance car elles se savent vouées à l'extinction seraient leur accorder une prescience qu'elles n'ont pas. Elles sont donc soumises à la sélection naturelle intra-individu qui peut déboucher sur une situation pathologique et donc diminuer la valeur adaptative de l'individu.

De ce point de vue, il paraîtrait logique que des bactéries pathogènes ou des cellules cancéreuses, soumises à des pressions de sélection importantes (par exemple, à cause du système immunitaire), qui nécessitent une adaptation de leur génome, présentent des phénotypes mutateurs. Pour l'instant, seuls ont été publiés les résultats décrivant des mécanismes permanents et généralisés dans les cellules tumorales [24] et ponctuels dans les pathogènes [17]. Au vu de l'analyse développée dans cet article, on peut penser que d'autres mécanismes mutateurs seront mis en évidence dans les cellules cancéreuses et les bactéries pathogènes ■

Références

1. Crick F. The central dogma of molecular biology. *Nature* 1970; 227: 561-3.
2. Cairns J, Overbaugh J, Miller S. The origins of mutants. *Nature* 1988; 335: 142-5.
3. Stahl F. A unicorn in the garden. *Nature* 1988; 335: 112-3.
4. Foster PL, Cairns J. Mechanisms of directed mutation. *Genetics* 1992; 131: 783-9.
5. Lenski RE, Mittler JE. The directed mutation controversy and neo-darwinism. *Science* 1993; 259: 188-94.
6. Matic I, Taddei F, Radman M. Vers une génétique moléculaire de l'évolution des espèces. *Med Sci* 1996; 12: 891-8.
7. Luria SE, Delbruck M. Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics* 1943; 28: 491-511.
8. Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 1968; 217: 624-6.
9. Drake JW. A constant rate of spontaneous mutation in DNA-based microbes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7160-4.
10. Lenski RE, Slatkin M, Ayala FJ. Mutation and selection in bacterial populations: alternatives to the hypothesis of directed mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2775-8.
11. Shapiro J. Adaptive mutation: who's really in the garden. *Science* 1995; 268: 373-4.
12. Dawkins R. *The extended phenotype*. Oxford: Freeman WH, 1982.
13. Lwoff A, Siminovitch L, Kjelgaard N. Induction de la production de bacteriophages chez une bacterie lysogène. *Ann Inst Pasteur* 1950; 79: 815.
14. Taddei F, Radman M, Halliday JA. Mutation rate of the F episome. *Science* 1995; 269: 289-90.
15. Ridley M. *The Red Queen: sex and the evolution of human nature*. London: Penguin Books, 1993.
16. Lenski RE. Evolution, experimental. eds, *Encyclopedia of microbiology*. San Diego: Academic Press Inc, 1992: 125-40.
17. Moxon ER, Rainey PB, Nowak MA, Lenski RE. Adaptive evolution of highly mutable loci in pathogenic bacteria. *Curr Biol* 1994; 4: 24-33.
18. Weill JC, Reynaud CA. Rearrangement/hypermutation/gene conversion : when, where and why. *Immunol today* 1996; 17: 92-7.
19. Higgins NP. Death and transfiguration among bacteria. *Trends Biochem Sci* 1992; 17: 207-11.
20. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev* 1987; 51: 221-71.
21. Chao L, Cox EC. Competition between high and low mutating strains of *Escherichia coli*. *Evolution* 1983; 37: 125-34.
22. Tröbner W, Piechocki R. Selection against hypermutability in *Escherichia coli* during long term evolution. *Mol Gen Genet* 1984; 198: 177-8.
23. Taddei F, Matic I, Radman M. Cyclic AMP-dependent SOS induction and mutagenesis in resting bacterial populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11736-40.
24. Radman M, Taddei F, Halliday J. Correction des erreurs dans l'ADN: de la génétique bactérienne aux mécanismes de la prédisposition héréditaire aux cancers chez l'homme. *Med Sci* 1994; 10: 1024-30.
25. McDonald J. The molecular basis of adaptation: a critical review of relevant ideas and observations. *Annu Rev Ecol Syst* 1983; 14: 77-102.

26. Devoret R. Mécanisme de la mutagenèse SOS chez les bactéries. *Med Sci* 1993; 9: I-VII.
27. Carroll L. *Through the looking glass and what Alice found there*. London: Mc Millan, 1871.

François Taddei
Ivan Matic
Miroslav Radman

Ingénieur du Génie Rural des Eaux et des Forêts. Chargé de recherche au Cnrs. Directeur de recherche au Cnrs. Laboratoire de Mutagenèse, Institut Jacques-Monod, Université Paris 7, 2, place Jussieu, 75251, Paris, France.

TIRÉS À PART

F. Taddei.

Summary

Adaptive mutagenesis

One of the tenets of the neodarwinian paradigm is the separation between selective pressure and generation of variability. Recent work on «directed» or «adaptive» mutagenesis has challenged this view. The debate moved from the possibility of producing only useful mutations to the possible link between environment and control of genetic variability. Taking into account the behaviour of parasitic DNA (plasmid, transposable element or phage) when the survival of their host is threatened by stress could shed a different light on some of the adaptive mutagenesis data. Incidentally, mutagenesis observed under non-lethal selective pressure shows that although the environment is not able to direct mutations it can increase their frequency even in the absence of exogenous source of DNA lesions. After discussing results supporting these views we will discuss the adaptive role of such an increased mutagenesis in response to strong selective pressure, underlying its possible implications for cells submitted to strong selective pressure (*i.e.* tumour cells or bacterial pathogens).