

Pressions sélectives dans les systèmes parasites-hôtes

par Claude Combes

Laboratoire de Biologie, Université, Avenue de Villeneuve, F-66860 Perpignan Cedex

Reçu le 21 décembre 1999

RÉSUMÉ

Les pressions sélectives dans les systèmes parasites-hôtes sont le résultat de l'opposition continue, à l'échelle du temps planétaire, des intérêts divergents de chacun des partenaires. Tandis que la fitness (« lifetime reproductive success » des auteurs anglophones) du parasite est généralement augmentée par une plus grande fréquence des rencontres avec l'hôte et un meilleur taux de survie chez celui-ci, la fitness de l'hôte est augmentée par des processus exactement inverses : diminution des rencontres et destruction du parasite. Ces processus, dits de courses aux armements, sont en accord avec l'hypothèse de la Reine Rouge de Van Valen, qui suppose des changements adaptatifs continus chez chacun des partenaires afin de répondre aux changements adaptatifs de l'autre.

Les courses aux armements des systèmes parasites-hôtes suggèrent donc une évolution de type gradualiste mais celle-ci ne s'oppose en rien aux idées actuelles sur les changements de tempo au cours de l'évolution biologique. De nombreux facteurs, soit génétiques (décalage adaptatif...), soit environnementaux (état nutritionnel...), soit culturels (intervention vaccinale ou thérapeutique) influencent le cours des maladies à l'échelle des individus. Le « terrain » individuel, qui est une composante du phénotype individuel, se trouve ainsi au carrefour des gènes, de l'environnement et de la culture. Tout indique que les hommes doivent aujourd'hui compter davantage sur leur intelligence que sur la sélection naturelle pour prévenir et guérir les maladies infectieuses et parasitaires.

SUMMARY Selective pressures in host-parasite systems

Selective pressures in host-parasite systems are the result of a continuous conflict between the divergent interests of each partner, on the long run. Whereas the fitness (lifetime reproductive success) of parasites is usually increased by a higher frequency of encounters with susceptible hosts and a better survival rate after infection, the fitness of hosts is increased by opposite processes, avoidance of encounters with infective stages and destruction of the parasites. These selective processes, often referred to as coevolution or arms races are in agreement with the Red Queen hypothesis of Van Valen, which assumes indefinite adaptive changes in both partners, in order to set up counter-measures

against the weapons of "the other". Arms races in host-parasite systems thus suggest a gradualistic evolution, but this does not contradict the present day ideas on the tempo changes in the course of evolution (punctuated equilibria). Numerous factors, either *genetic* (evolutionary lag...), *environmental* (nutritional status...) or *cultural* (prevention, vaccination, therapy...) influence the severity of infections at an individual scale. The "terrain", which is a component of the individual phenotype, is thus at the cross-roads of genes, environment and culture. Humans must count more on their intelligence than on natural selection to prevent and cure infectious and parasitic diseases.

« Nous ne sommes pas obligés d'obéir à nos gènes »

(GOUYON, HENRY & ARNOULD, 1997)

PONCTUALISME ET GRADUALISME DANS L'ÉVOLUTION

Pour les évolutionnistes de cette fin de millénaire, deux interprétations de la théorie darwinienne de l'évolution s'opposent à des titres divers¹.

¹ Pour une discussion critique sur les concepts en génétique et évolution, voir le remarquable ouvrage de P.-H. Gouyon, J.-P. Henry & J. Arnould « Les avatars du gène » (1998).

D'un côté, l'interprétation dite néo-darwinienne, à laquelle sont attachés tout spécialement les noms de Haldane, Fischer, Wright, Simpson, Mayr et Dobzhansky, fait la plus grande part au gradualisme, c'est-à-dire à la sélection lente et régulière de nouveaux traits déterminés par des mutations. Comme le note Langaney (1999), la principale difficulté de cette approche est qu'elle prédit logiquement que des formes intermédiaires devraient exister entre tous les taxons, alors que, on le sait bien, les « chaînons manquants » sont légion dans les documents paléontologiques.

D'un autre côté, l'interprétation dite des équilibres ponctués (ou « intermittents »), développée par Eldredge & Gould dès la fin des années 70, suggère que l'évolu-

tion procède par sauts, en ce sens que de longues périodes de quasi-stagnation seraient séparées par des périodes de changements très rapides se produisant dans les populations de petites dimensions. Cette approche prédit que les formes en évolution rapide sont localisées et fugitives, donc rares, et par conséquent que leurs restes fossiles ont peu de chances d'être retrouvés, ce qui correspond davantage à la réalité que l'approche gradualiste.

Indépendamment de ces deux courants, Van Valen (1973) s'est interrogé sur la nature des pressions sélectives qui ont modelé le vivant au cours des trois milliards et demi d'années de son évolution. Sa proposition est que, même si les changements physiques du globe ont joué un rôle, ce sont les pressions entre les êtres vivants eux-mêmes qui sont responsables du caractère continu des changements adaptatifs. Selon Van Valen, les différentes espèces qui peuplent la planète jouent un « jeu à somme nulle » parce que les ressources globales disponibles sont limitées. En d'autres termes, chaque fois qu'une espèce s'adapte, donc a tendance à mieux exploiter son milieu, elle modifie l'environnement des autres espèces. Celles-ci doivent donc modifier leur adaptation, c'est à dire offrir par leur diversité génétique de nouvelles cibles à la sélection naturelle, afin de garder leur place dans le jeu. Bien entendu, ce processus modifie à son tour les conditions faites aux autres espèces, qui doivent à nouveau s'adapter, et ainsi de suite. Van Valen parle d'un mouvement auto-entretenu et sans fin, qu'il décrit sous le nom d'hypothèse de la Reine Rouge, par allusion à la scène bien connue de la nouvelle de Lewis Carroll (1832-1898) où Alice court avec la Reine Rouge dans un paysage qui ne change pas ; la Reine prononce la phrase devenue célèbre « nous courons pour rester à la même place ». Replacé dans un contexte évolutif, cela signifie que les espèces changent constamment, mais simplement pour maintenir la qualité de leur adaptation, sans l'améliorer, donc en restant « à la même place » (voir Combes, 1998). En résumé « the Red Queen equilibrium is dominated by biotic interactions: that is, the main feature of the environment of each species consists of the other species in the community » (Stenseth & Maynard Smith, 1984).

DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE DU « TERRAIN »

Pour certains auteurs, les propositions de Van Valen ne peuvent être intégrées que dans un contexte gradualiste (donc néo-darwinien classique) puisque, dans l'hypothèse de la Reine Rouge, rien n'évoque les sauts rapides impliqués dans la théorie des équilibres ponctués de Eldredge & Gould. Or, si l'on consulte les ouvrages les plus récents sur l'évolution, on retire l'impression que la théorie des équilibres ponctués et l'hypothèse de la Reine Rouge ont l'une et l'autre la faveur d'une majorité de spécialistes, alors qu'elles peuvent apparaître comme contradictoires (Stenseth & Maynard Smith, 1984).

Comment se présente, face à ce paradoxe (voire ce conflit) l'évolution des associations parasites-hôtes² et par conséquent la notion de *terrain* ?

Une des caractéristiques des systèmes dans lesquels un organisme (le parasite) utilise un autre organisme (l'hôte), à la fois comme habitat et comme source d'énergie, est une étroite spécificité, même s'il existe des exceptions. Dans certains groupes de parasites, comme par exemple les Monogènes de la peau et les branchies des poissons, la règle est même que chaque espèce de parasite n'exploite qu'une seule espèce d'hôte. Pour les maladies infectieuses et parasitaires de l'Homme, les spectres d'hôtes sont variables, parfois à l'intérieur d'un même groupe de maladies ; l'exemple d'un tel contraste est classiquement illustré par les schistosomes : alors que *Schistosoma japonicum* (d'Asie) infeste une cinquantaine de mammifères différents en plus des humains, *S. haematobium* (d'Afrique) est strictement inféodé à l'Homme.

Si l'on applique les idées de Van Valen aux systèmes parasites-hôtes spécifiques, on se trouve dans une situation idéale où le parasite et l'hôte jouent typiquement un jeu à somme nulle puisqu'il sont en compétition pour la même ressource (tout prélèvement d'énergie par le parasite diminue l'énergie disponible pour l'hôte). Bien entendu, cela ne veut pas dire que le parasite n'est soumis qu'à des pressions sélectives provenant de son hôte, ni que l'hôte n'est soumis qu'à des pressions sélectives provenant de son parasite (le parasite et l'hôte ont aussi leurs propres compétiteurs et prédateurs). Cela veut dire que, pendant un nombre très grand de générations, le parasite augmentera sa fitness si la sélection lui permet de mieux exploiter l'hôte et que l'hôte augmentera la sienne si la sélection lui permet de mieux lutter contre l'infection, c'est à dire d'offrir un terrain moins favorable³.

On voit que les intérêts du parasite et de l'hôte sont totalement divergents⁴. La sélection continue de nouvelles adaptations dans les pools géniques des deux « adversaires » est qualifiée de coévolution ou encore de « course aux armements », par comparaison avec deux pays rivaux qui maintiendraient un fragile équilibre, chacun inventant régulièrement de nouvelles armes capables de s'opposer aux inventions de l'autre.

² Sous le nom de parasites, il faut englober virus, bactéries, champignons, protistes et métazoaires à la seule condition qu'ils exploitent durablement leurs hôtes (« interactions durables » de Combes, 1995). Ils sont virulents s'ils imposent un coût à leurs hôtes en termes de fitness et pathogènes s'ils sont responsables d'une altération de la physiologie et/ou du comportement (voir Combes, 1997, Poulin & Combes, 1999).

³ Dans la pratique, les choses sont plus complexes : il existe pour le parasite un coût de la virulence qui peut limiter à lui seul l'exploitation de l'hôte et il existe pour l'hôte un coût de la résistance qui peut limiter à lui seul l'investissement dans les mécanismes de défense (voir Ewald, 1995, Ebert & Herre, 1996, Combes, 1997 et sous presse, Poulin, 1998).

⁴ Il en va différemment si le parasite apporte une information innovante (utile à l'hôte, voir Combes, 1995), auquel cas il échange le qualificatif de parasite pour celui de mutualiste.

Quelles « armes » des hôtes et des parasites sont-elles concernées ?

J'ai proposé (Combes, 1995) que toute association entre une espèce parasite et une espèce hôte voit se dérouler en réalité non pas une mais deux courses aux armements⁵.

D'une part, tout gène ou combinaison de gènes qui permet au parasite de rencontrer son hôte avec une plus grande probabilité est sélectionnée dans les pools géniques des populations du parasite. En réponse, tout gène ou combinaison de gènes qui permet à l'hôte d'éviter la rencontre avec le parasite est sélectionnée dans les pools géniques des populations de l'hôte. C'est là la première course aux armements (essentiellement basée sur des comportements) qui peut être symbolisée par un *filtre de rencontre* que le parasite s'efforce d'ouvrir et que l'hôte s'efforce de fermer.

D'autre part, tout gène ou combinaison de gènes qui permet à l'hôte de détruire le parasite est sélectionné dans les pools géniques des populations de l'hôte. En réponse, tout gène ou combinaison de gènes qui permet au parasite de survivre dans le milieu hostile ainsi créé est sélectionnée dans les pools géniques des populations du parasite. C'est là la deuxième course aux armements (essentiellement basée sur des mécanismes d'attaque et d'évasion immunitaire) qui peut être symbolisée par un *filtre de compatibilité* que l'hôte s'efforce de fermer et que le parasite s'efforce d'ouvrir. C'est évidemment au niveau du filtre de compatibilité que prend place la notion de terrain.

Au bout du compte, l'abondance du parasite chez les hôtes est déterminée par le degré d'ouverture des deux filtres. Il faut ajouter que les deux courses aux armements ainsi définies ne sont pas nécessairement indépendantes l'une de l'autre. Par exemple, à une réussite plus grande de la rencontre de la part du parasite peut répondre une efficacité accrue des mécanismes de défense des hôtes.

Si l'association parasite-hôte prend réellement l'allure d'une course aux armements (répondant aux propositions de Van Valen), on peut s'attendre à ce que le système évolue vers un équilibre⁶. Lorsqu'une nouvelle maladie infectieuse ou parasitaire émerge (due à un « nouveau » pathogène ou à un mutant d'un pathogène ancien), on peut prédire que la virulence augmentera si les filtres sont peu ouverts au départ (soit parce que les rencontres sont peu fréquentes soit parce que l'immunité de l'hôte est très efficace); au contraire, la virulence diminuera si les filtres sont largement ouverts au départ (soit parce que les rencontres sont très fréquentes, soit parce que l'immunité de l'hôte est peu efficace). A un certain moment, l'équilibre devrait s'installer. Dans la pratique, on dispose de peu de données concrètes pour valider ces prédictions, simplement parce que la durée

d'une vie humaine est le plus souvent trop courte pour voir l'évolution à l'œuvre. L'exemple du *myxoma virus*, extrêmement virulent à son introduction en Europe chez les populations de lapins et déjà nettement moins virulent 40 ans après, va tout de même dans le sens des hypothèses. Il semble en effet à la fois que des souches moins virulentes ont été sélectionnées chez le virus et que des souches plus résistantes ont été sélectionnées chez les lapins.

COMPORTEMENT ET IMMUNITÉ

Dans les coévolutions parasites-hôtes, on peut se demander si l'une des deux courses aux armements (rencontre ou compatibilité, donc comportement ou immunité) est plus « importante » que l'autre. La réponse est différente suivant que l'on se place du côté des parasites ou du côté des hôtes.

Concernant les parasites, il est clair qu'il est aussi important de rencontrer un hôte que d'y survivre. Tout indique que la sélection a retenu des mécanismes également élaborés dans les deux cas. Les cycles parasitaires, avec par exemple l'utilisation de vecteurs généralement très bien « choisis », montre à quel point la rencontre a été l'objet d'une sélection poussée. Mais les mécanismes de survie ne sont pas en reste. Il suffit de penser à des mécanismes aussi perfectionnés que le camouflage antigénique des schistosomes, la variation antigénique des trypanosomes ou les molécules immuno-suppressives dirigées contre les cellules de défense.

Concernant les hôtes, il semble que l'investissement soit plus grand dans les « gènes pour tuer », donc dans l'immunité et la modification du terrain, que dans les « gènes pour éviter » (Combes, 1995). La raison probable en est que la sélection de nouveaux comportements par les hôtes (gènes pour éviter) est très coûteuse en termes de fitness. Il est par exemple très difficile d'éviter, par des mécanismes à déterminisme génétique, les contacts avec des eaux polluées ou avec des nourritures contaminantes. Au contraire, si la rencontre avec un pathogène a eu lieu, l'hôte qui a ainsi perdu la bataille de la rencontre possède une deuxième chance d'éviter la maladie en tuant le pathogène. C'est la raison pour laquelle la sélection naturelle a retenu des mécanismes de défense incroyablement complexes. Les mécanismes de réarrangement des gènes codant pour les anticorps et les récepteurs des cellules T chez les vertébrés supérieurs en constituent à eux seuls une preuve.

EXPRESSION INDIVIDUELLE DU « TERRAIN »

Dans la réalité, de multiples facteurs, génétiques et écologiques, peuvent faire que le « terrain individuel » (c'est-à-dire le phénotype individuel) peut se situer très loin de l'équilibre que prévoit la théorie.

Si l'on considère tout d'abord les facteurs d'ordre génétique, les parasites sont avantagés dans la coévolu-

⁵ Ces courses aux armements n'ont lieu que si la diversité génétique est constamment renouvelée par les mutations dans les pools géniques du parasite et de l'hôte.

⁶ Ne serait-ce qu'en raison des coûts de la virulence et de la résistance.

tion parasites-hôtes par leur temps de génération plus court et par leur capacité de mutation rapide, voire par de faciles échanges de gènes inter-espèces⁷. Il en résulte qu'il existe souvent un décalage adaptatif au bénéfice des parasites (l'hôte est en retard sur le parasite dans la course aux armements, de telle sorte que le terrain est plus favorable à la maladie qu'il ne le serait si la sélection naturelle agissait à la même vitesse chez les deux partenaires). De plus, les individus-hôtes d'une même espèce sont génétiquement différents les uns des autres et ont par conséquent des mécanismes de défense d'efficacité différente. Le fait est connu par exemple pour la schistosomose à *Schistosoma mansoni* (Abel *et al.*, 1992, Rodrigues *et al.*, 1996) et le paludisme à *Plasmodium falciparum* (Hill *et al.*, 1992). Enfin, lorsque la spécificité n'est pas stricte, le fait que le parasite circule conjointement chez plusieurs espèces d'hôtes est responsable de maladaptations durables, qui sont synonymes, chez les hôtes minoritaires, de virulence déficiente ou au contraire exagérée (Combes, 1997).

Si l'on considère les facteurs d'ordre environnemental (externes ou internes), il est bien connu que l'état nutritionnel, les maladies antérieures ou encore les hormones circulantes peuvent, pour une même information génétique de l'immunité, modifier considérablement la qualité de la réponse immunitaire des hôtes, donc du terrain offert à l'agent infectieux. Le rôle des hormones par exemple, encore mal compris il y a peu, a retenu l'attention de nombreux chercheurs au cours des dernières années, aussitôt que furent démontrées, sous le nom de handicap d'immunocompétence, les propriétés immunodépresseuses de la testostérone (voir Folstad & Karter, 1992, Zuk & McKean, 1996, Moller *et al.*, 1999). Le degré d'ouverture du filtre de compatibilité n'est donc pas le simple résultat d'un affrontement entre les gènes du parasite et ceux de l'hôte ; il est en plus grandement influencé par les conditions internes et externes caractérisant l'organisme infecté. Les gènes sont une chose et l'expression de ces gènes dans le phénotype individuel en est une autre.

SCIENCE ET GÉNOME

Chez les humains, des mécanismes de type lamarcien, c'est-à-dire la transmission des connaissances acquises de génération en génération, ont pris la relève,

⁷ Les virus ont des capacités de mutation étonnantes. Ils peuvent également échanger des fragments d'ADN avec des virus apparentés, comme le virus de la grippe qui s'enrichit chaque année d'informations empruntées à des virus de Poulet ou de Porc (Yasuda *et al.*, 1991). Les bactéries peuvent montrer des augmentations brutales du taux de mutation, dues à l'expression d'allèles mutateurs (Taddei *et al.*, 1997). Elles peuvent aussi acquérir des séquences nouvelles ; par exemple, l'histoire évolutive des salmonelles depuis les formes libres jusqu'aux formes parasites de vertébrés homéothermes paraît s'expliquer par l'acquisition de deux îlots de pathogénicité et d'un plasmide de virulence (Heesemann *et al.*, 1999).

partielle sûrement et peut-être totale, des mécanismes de type darwinien. Ne faisant pas de place (ou peu de place ?) au hasard, ils peuvent être considérablement plus rapides et suivent de nos jours une courbe exponentielle (à propos de la "gene-culture coevolution" voir par exemple Feldman & Laland, 1996). De même que nous avons parlé de gènes pour éviter et de gènes pour tuer, on peut donc parler, à propos de la lutte contre les parasites, de « culture pour éviter » et de « culture pour tuer ». Ici, contrairement à ce qui se produisait dans les processus génétiques où l'investissement pour tuer paraissait l'emporter sur l'investissement pour éviter, la situation apparaît comme équilibrée. L'investissement culturel concerne en effet à la fois les comportements (procurer de l'eau propre, cuire les aliments, éviter la contagion, désinfecter les objets, etc.) et la lutte directe contre les agents pathogènes installés, lutte qui modifie artificiellement le terrain, soit *a priori* (vaccination) soit *a posteriori* (thérapeutique). Personne ne conteste que le rapide allongement de la durée moyenne de la vie humaine au cours des XIX^{ème} et XX^{ème} siècles soit étroitement corrélé aux découvertes de la biologie. Cela témoigne que l'Homme doit compter désormais davantage sur son intelligence que sur ses gènes pour lutter contre les maladies infectieuses et parasitaires. Au total, le terrain individuel est aujourd'hui au carrefour de trois déterminants : le génome, le milieu et l'intervention de l'Homme. Ce dernier agit en tant que modificateur de la plasticité du phénotype.

Ce qui est clair également, c'est que la manière dont opèrent les pressions de sélection dans le parasitisme s'accorde bien avec l'hypothèse de la Reine Rouge. Peut-être même les illustrations qu'offrent les systèmes parasites-hôtes sont-elles parmi les meilleures en faveur de l'hypothèse.

Cela signifie-t-il que la théorie des équilibres ponctués de Eldredge & Gould s'en trouve contredite ? On peut considérer qu'il n'en est rien. L'important en effet n'est pas le tempo de l'évolution mais son mécanisme de base, c'est-à-dire la confrontation entre des traits apparus aléatoirement par mutation et des pressions de sélection issues de l'environnement. Contrairement à ce qu'écrivent certains auteurs (la tentation de l'anti-darwinisme existe toujours...), les idées de Eldredge & Gould ne s'opposent en rien au gradualisme. Elles s'opposent à un gradualisme qui serait sans à-coups et qui impliquerait une transformation absolument régulière des êtres vivants. D'autre part, il ne faut pas oublier que les changements dont parlent Eldredge & Gould sont essentiellement ceux des plans d'organisation et des grands traits de la morphologie et de l'anatomie des espèces. A l'échelle d'une association entre un parasite et son hôte, rien n'empêche que les « inventions » réciproques ayant pour effet de neutraliser celles de l'adversaire se soient faites sur un mode réellement gradualiste.

C'est avec l'apparition de la culture chez *Homo sapiens*, et avec l'accumulation de caractères culturels acquis qu'elle autorise, que le « terrain » est devenu l'un des premiers enjeux de l'Homme ingénieur de lui-même, et que l'avantage dans la course aux adaptations a, en l'espace de quelques décennies, changé de camp.

BIBLIOGRAPHIE

- Abel L., Demein F., Prata A., Souza A. E. & Dessein A., Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, 48, 959-970.
- Combes C., Fitness of parasites. Pathology and selection. *Int. J. Parasitol.*, 1997, 27, 1-10.
- Combes C., Interactions durables. Écologie et évolution du parasitisme, Masson, Paris, 1995, 525 p.
- Combes C., Natural selection and virulence/resistance processes. *Nova Acta Leopoldina* (sous presse).
- Combes C., Leigh Van Valen et l'hypothèse de la Reine Rouge. In: «L'Évolution» (H. Le Guyader, édit.), Bibliothèque pour la Science, 1998, 44-52.
- Ebert D. & Herre E. A., The evolution of parasitic diseases. *Parasitol. Today*, 1996, 12, 96-101.
- Eldredge N. & Gould S. J., Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism. In: «Models in Paleobiology» (Schopf T. J. M., édit.), Freeman, Cooper & Co, San Francisco, pp. 82-115.
- Ewald P. W., The evolution of virulence: a unifying link between parasitology and ecology. *J. Parasitol.*, 1995, 81, 659-669.
- Feldman M. W. & Laland K. N., Gene-culture coevolutionary theory. *Trds Ecol. Evol.*, 1996, 11, 453-457.
- Folstad I. & Karter A. J., Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap. *Am. Nat.*, 1992, 139, 603-622.
- Gouyon P.-H., Henry J.-P. & Arnould J., Les avatars du gène. La théorie néodarwinienne de l'évolution. Belin, Paris, 1997, 336 p.
- Heesemann J., Schubert S. & Rakin A., Ecological aspects of evolutionary development of bacterial pathogens. *Nova Acta Leopoldina*, 1999, 307, 23-38.
- Hill A. V. S., Malaria resistance genes: a natural selection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 86, 225-226.
- Langaney A., La philosophie... biologique. Belin, Paris, 1999, 156 p.
- Moller A. P., Christie P. & Lux E., 1999. Parasitism, host immune function, and sexual selection. *Quart. Rev. Biol.*, 1999, 74, 3-20.
- Poulin R. & Combes C., The concept of virulence. Interpretations and implications. *Parasitol. Today*, 1999, 15, 474-475.
- Poulin R., Evolutionary ecology of parasites. Chapman & Hall, London, 1998, 212 p.
- Rodrigues V., Abel L., Piper K. & Dessein A. J., Segregation analysis indicates a major gene in the control of interleukine-5 production in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996, 59, 453-461.
- Stenseth N. C. & Maynard Smith J., Coevolution in ecosystems: Red Queen evolution or stasis? *Evolution*, 1984, 38, 870-880.
- Taddei F., Radman M., Maynard Smith J., Toupance B., Gouyon P. H. & Godelle B., Role of mutator alleles in adaptive evolution. *Nature*, 1997, 387, 700-702.
- Van Valen L., A new evolutionary law. *Evolutionary Theory*, 1973, 1, 1-30.
- Yasuda J., Shortridge K. F., Shimizu Y. & Kida H., Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian influenza viruses to pigs in Southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *Journal of General Virology*, 1991, 72, 2007-2010.
- Zuk M. & McKean K. A., Sex differences in parasite infections: patterns and processes. *Int. J. Parasitol.*, 1996, 26, 1009-1024.