

Académie des sciences

Séance solennelle de réception des Membres élus en 2002
17 juin 2003

Réparation de l'ADN et la genèse des mutations
Miroslav Radman

Dans cette brève allocution, je vous présenterai les résultats principaux issus des interactions créatives avec mes maîtres, collaborateurs et élèves. Si mon émotion est visible, c'est à cause de mon tempérament méditerranéen que je n'ai jamais voulu étouffer, car pour moi l'émotion est la seule valeur qui donne piment à notre existence éphémère. Ce sont les résultats de notre existence : les génomes (nos enfants) et/ou les idées (nos œuvres) qui ont une certaine pérennité. Pour cette occasion, je limiterai mes commentaires aux idées principales issues de mon travail.

Nous célébrons cette année le cinquantième anniversaire de la découverte de la structure de l'ADN par Watson, Crick, Wilkins et Franklin. J'ai commencé mes études universitaires à Zagreb en 1962, l'année du Prix Nobel de Watson, Crick et Wilkins et immédiatement, l'élégance de cette prima donna parmi les molécules m'a séduit au point d'abandonner l'idée de la carrière prévue d'un biologiste marin travaillant en plein soleil sur un bateau pour en devenir un pâle chercheur enfermé dans le laboratoire. Le hasard voulait que je commence à travailler avec Madame M. Drakulic à Zagreb sur l'aspect le moins glorieux de la vie de la prima donna l'ADN : sur ses maladies et son vieillissement. À l'époque, les chercheurs-vedettes travaillaient sur la belle morphologie moléculaire de l'ADN, sa reproduction (la réplication), sa vie sexuelle (la recombinaison) et le contrôle de ses fonctions multiples. Étant un descendant de l'école des radiobiologistes, j'étudiais l'aspect peu esthétique des lésions de l'ADN comme son oxydation, son hydrolyse et ses cassures. Désormais, il devenait évident que l'ADN était intrinsèquement trop instable pour expliquer la stabilité génétique. Par contre, il était fascinant que l'ADN puisse coder pour la synthèse de ses propres « médecins » : les enzymes de réparation capables du diagnostic des lésions et de la thérapie moléculaire – une microchirurgie qui excise les lésions en les remplaçant par nucléotides sains. Il y a deux conséquences de l'échec de ces médecins moléculaires : la mort cellulaire ou la mutation au niveau de la lésion. C'est la mutation qui donnera une bonne réputation à notre domaine de la recherche car la mutation est l'innovation génétique – substrat matériel de l'évolution biologique - mais aussi la cause des maladies héréditaires et somatiques, tel le cancer.

Grâce à ma chance d'avoir eu des maîtres généreux comme Maurice Errera à l'Université libre de Bruxelles et Raymond Devoret au CNRS à Gif sur Yvette qui ont toléré ma créativité sauvage, nous avons fait une découverte majeure qui a presque ruiné ma carrière et leur réputation : le système SOS cellulaire (signal de la détresse pour sauver la vie en mer - encore mon attachement à la mer !). Ce fut la première découverte d'un système complexe de contrôle des gènes sans liens métaboliques – une réponse cellulaire aux troubles de l'ADN. Ce qui gênait était la proposition que les mutations ne sont pas les conséquences simples des accidents stochastiques inévitables (le dogme des biologistes et évolutionnistes moléculaires), mais le résultat des activités cellulaires

induites par la difficulté à répliquer l'ADN lésé. Donc, il existe un régulateur génétique, une « décision » cellulaire, pour la genèse des mutations : on admet une « odeur » de lamarckisme dans le monde farwinien ! Aujourd'hui, nous connaissons les détails moléculaires du processus d'induction SOS, et des enzymes génératrices des mutations : les SOS polymérases. Il s'avère que pour répliquer l'ADN sain, la cellule utilise les polymérases très fidèles, mais pour répliquer l'ADN lésé il faut des polymérases spécialisées pour chaque type de lésions. L'activité des polymérases SOS peut sauver la vie d'une cellule avec l'ADN lésé au prix de la mutation. Comme les polymérases SOS sont conservées et diversifiées chez les mammifères, on connaît déjà une maladie héréditaire de prédisposition au cancer de la peau. Ensuite, mon ami Jean-Claude Weill et ses collègues du huitième étage de la faculté Necker ont démontré que l'hypermutation dans les gènes d'immunoglobulines est générée par le recrutement des polymérases SOS.

Mon travail postdoctoral à l'université d'Harvard avec le Pr. M. Meselson, membre de notre Académie, a mis à l'évidence le plus complexe des systèmes de réparation de l'ADN – réparation des mésappariements des bases - qui corrige 99% des erreurs de copie en utilisant le brin original comme matrice. De nombreux laboratoires ont observé qu'une fraction importante des cancers humains évoluent à cause d'un défaut dans la réparation des mésappariements des bases. De plus, une prédisposition héréditaire aux cancers est due aux mutations dans ce système. C'est un système ubiquitaire « éditeur » de l'ADN qui assure à la fois la fidélité de la réplication et de la recombinaison génétique. En 1989, à l'Institut Jacques Monod, nous avons fait la découverte la plus médiatisée en démontrant que l'activité « éditrice » maintient la barrière génétique entre les espèces proches chez les bactéries. D'autres laboratoires ont démontré que cela est valable également pour la levure et les mammifères. Par conséquent, le mécanisme moléculaire de l'évolution des espèces bactériennes devint un sujet d'expérimentation. Mes brillants jeunes collègues, I. Matic et F. Taddei, entament une vaste étude multidisciplinaire sur l'évolution des bactéries, notamment leur évolution adaptative et leur acquisition de la pathogenèse et résistance aux antibiotiques. On apprend que les populations bactériennes modulent leur taux de mutations soit en inactivant le système de correction des erreurs, soit en activant les gènes mutateurs via induction du système SOS. L'évolution de tels mécanismes de « mutagenèse inductible » requiert l'évocation d'une sorte de sélection de second ordre (la sélection des mutations bénéfiques co-sélectionne le mécanisme de mutagenèse) qui opère au niveau des populations de gènes dans un génome donné (système immunitaire) ou au niveau des populations cellulaires (clones bactériens, cellules tumorales). Le changement génétique étant un desideratum dans l'évolution darwinienne, l'équilibre entre stabilité et variabilité devint lui-même un produit de l'évolution. On parle aujourd'hui de l'évolution de la capacité à évoluer !

Je rends hommage à mes maîtres et à mes élèves déjà mentionnés, mais aussi à ma famille pour avoir toléré ma façon de vivre et de travailler. Je suis très fier d'être le deuxième Croate de naissance Membre de l'Académie des Sciences, deux siècles après Rudjer Boskovic. Je vous suis reconnaissant, Monsieur le Président et chères Consœurs et Confrères, d'avoir eu le courage d'accepter au sein de cette vénérable Institution un esprit obsédé par la liberté. Je continuerai à faire tout pour que vous soyez fiers de votre choix, même si je n'ai rien fait avec le but de devenir Membre.

Je termine avec la citation d'une lettre de Ludwig van Beethoven à son neveu : « Bienheureux celui qui, ayant appris à triompher de toutes les passions, met son énergie dans l'accomplissement des tâches qu'impose la vie sans s'inquiéter du résultat. Le but de ton effort doit être l'action et non ce qu'elle donnera. Ne soit pas de ceux qui, pour agir, ont besoin de ce

stimulant : l'espoir de la récompense. Cherche un refuge dans la sagesse seule, car s'attacher aux résultats est cause de malheur et de misère ».