

Académie des sciences

Séance solennelle de réception des Membres élus en 2002

17 juin 2003

La génétique, les levures, les génomes

Bernard Dujon

Laissez-moi tout d'abord vous dire mon émotion de me trouver devant un auditoire de cette qualité et en un lieu aussi prestigieux. Si je suis ici, c'est que vous avez jugé que certains aspects de mon travail le méritaient sans doute. Mais le mérite ne suffit pas. Il fallait aussi de la chance.

D'abord celle de vivre dans une époque favorable et de bénéficier d'Institutions, mises en place par les générations précédentes, et sans lesquelles je n'aurais pas l'honneur d'être parmi vous aujourd'hui. A 19 ans, à l'âge où mon père, lui, était emmené prisonnier de guerre en Allemagne, à l'âge où mon fils François cessait de vivre, moi j'entrais à l'Ecole normale supérieure à Paris. Nos chances n'étaient pas égales. Et puis, quatre ans après seulement, alors que je commençais à préparer ma thèse à Gif sur Yvette, le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) m'a engagé comme stagiaire de recherche. Préparer une thèse sans le souci de chercher des bourses ou des emplois temporaires, quel réel progrès par rapport au sort des jeunes chercheurs actuels !

J'ai aussi eu la chance de vivre l'une des périodes pendant laquelle la discipline qui me concerne, la biologie et plus particulièrement la génétique, firent des progrès remarquables. Le contenu du programme que j'enseigne à mes étudiants à l'université Pierre et Marie Curie est bien loin de ce qui était connu dans les années 60. C'est au cours de mes études à la faculté des sciences de Paris que j'ai découvert la génétique. Pour moi, qui avais acquis le goût des sciences de la vie au collège grâce à d'excellents professeurs, cette discipline était séduisante car elle posait les questions les plus fondamentales de la biologie. Et puis la génétique m'apparaissait comme une science jeune. Je suivais les cours de Georges Prévost, Piotr Slonimski, Madeleine Gans, Philippe Vigier et quelques autres. Plus tard, ceux de François Jacob au Collège de France. C'était l'époque de l'élucidation du code génétique, de l'opéron, du messager, des bactériophages et de beaucoup d'autres expériences maintenant historiques. On en suivait les progrès pratiquement en temps réel.

C'est dans ce contexte que j'ai eu la chance de commencer ma carrière scientifique au Centre de génétique moléculaire. Le groupe de Piotr Slonimski venait d'isoler de nouveaux mutants mitochondriaux de levure ce qui ouvrait la voie à l'étude de l'hérédité des mitochondries. Pendant quelques années, j'ai donc croisé des levures, analysé beaucoup de croisements, isolé d'autres mutants et cherché ainsi à décrire ce qu'on appelle maintenant un génome, celui des mitochondries, et les règles qui gouvernent son hérédité. Et puis, il y avait aussi les mutants « petites colonies » qui avaient attiré l'attention de Boris Ephrussi dès 1949 à cause de leur mode d'hérédité iconoclaste aux lois de Mendel. Grâce aux progrès des techniques, on pouvait commencer à les analyser au niveau moléculaire.

Ensuite, j'ai eu la chance de pouvoir travailler pendant presque trois ans à Harvard, dans le laboratoire de Walter Gilbert et ceci toujours grâce au soutien du CNRS. Au sein de ce laboratoire, déjà très réputé pour ses découvertes de biologie moléculaire du gène, naissait ce qui allait devenir une véritable révolution pour la génétique, la possibilité de « séquencer » l'ADN. J'étais excité à l'idée de pouvoir lire le texte des gènes même si on n'envisageait pas encore celui des génomes. Ma première séquence fut celle d'un intron particulier du génome mitochondrial de la levure. Le travail paraîtrait aujourd'hui bien modeste. Mais nous étions en 1979. Ce qui rendait mon intron sympathique, c'est qu'il avait, entre autres caractéristiques, celle de refuser de se conformer aux théories ambiantes. En effet, les introns avaient été découverts peu de temps avant. Ils intriguaient. On ne les avait pas prévus et on ne comprenait pas pourquoi ils étaient là. Ni, par voie de conséquence, pourquoi les gènes étaient si compliqués. L'une des idées dominantes alors était que les introns devaient représenter les restes de systèmes génétiques très anciens et qu'ils se perdaient au cours de l'évolution. Certains introns montraient aussi des rôles régulateurs. Or, non seulement mon intron ne se perdait pas, et ne régulait rien, mais il avait une forte tendance à envahir les gènes qui en étaient dépourvus dès qu'il en trouvait l'occasion dans mes croisements. Pire, il le faisait en modifiant au passage les allèles des exons avoisinants. Donc les gènes. C'est d'ailleurs ce qui lui avait valu de se faire repérer avant même la découverte des introns.

La séquence me réservait une surprise. Au milieu de l'intron, était un gène capable de déterminer la synthèse d'une protéine inconnue et par bien des aspects étrange. Elle devait devenir la première endonucléase intronique mise en évidence. En gros, après une dizaine d'années d'efforts, j'avais donc trouvé un enzyme insoupçonné, codé par un intron inutile et dont le seul rôle semblait être la propagation de cet intron dans les génomes où il laissait les traces de son passage dans les gènes. L'exemple était unique, sans explication, mais j'entrevois un des mécanismes qui doivent façonner les génomes dans l'évolution.

A ce même moment, les séquences d'autres introns, présents dans les mitochondries et les bactériophages, commençaient à apparaître et, avec François Michel et Alain Jacquier, nous nous sommes aperçus qu'elles formaient deux groupes caractéristiques partageant, chacune, des structures spécifiques. C'est d'ailleurs avec un membre du premier groupe, mais venant du noyau d'un Cilié, qu'était découvert indépendamment l'épissage catalysé par l'ARN.

En 1987, j'ai eu une autre chance, celle de pouvoir installer mon laboratoire au sein du département de biologie moléculaire de l'Institut Pasteur. C'était un nouvel environnement scientifique. Les levures n'y étaient pas représentées. J'étais chargé de les introduire. J'ai d'abord continué à caractériser les introns, leur « épissage » et mes endonucléases introniques. Leur nombre commençait à augmenter. J'ai observé que la spécificité d'action de ces protéines était tellement remarquable que, par ingénierie génétique, on pouvait s'en servir pour couper *in vivo* les chromosomes en des sites choisis et que ces coupures, chez les levures comme chez les mammifères, pouvaient déclencher des phénomènes de recombinaison dirigée. Le remodelage des génomes était en vue. Ces outils sont d'ailleurs toujours utilisés pour étudier les aspects fondamentaux des recombinaisons et des réparations de l'ADN dans beaucoup d'organismes. Il y a même de jeunes entreprises qui cherchent à les diversifier davantage pour en élargir l'usage.

Mais à la fin des années 80, l'idée de « séquencer » les génomes progressait et l'un des premiers programmes de recherche européen, organisé par André Goffeau, décidait de commencer par celui de la levure. Mon vieux rêve de généticien allait pouvoir se réaliser. Je me lançai donc avec enthousiasme dans

cette grande aventure de coopération internationale qui fit de la levure, dès 1996, le premier eucaryote intégralement séquencé. Le génome de la levure se révélait remarquable par le nombre important des gènes ne ressemblant à rien de connu et par son degré élevé de redondance. Ces deux caractéristiques étaient fortement discutées à l'époque. Maintenant que le séquençage des génomes a pris une dimension bien plus considérable, on voit qu'elles sont communes à presque tous les génomes étudiés. Et l'aventure pionnière de la petite levure en a fait l'un des modèles favoris pour le développement des aspects les plus variés de la génomique moderne.

Autant qu'aux aspects fonctionnels, la redondance génomique mène droit à l'évolution. En prenant soin de conserver une part expérimentale dans mes recherches, je me suis donc tourné depuis quelques années vers l'étude comparative des génomes. A nouveau, les levures, dont il existe une grande variété d'espèces décrites et sans doute bien davantage à découvrir, nous offrent, par la compacité de leurs génomes, un champ d'exploration remarquable des mécanismes d'évolution des génomes eucaryotes. Avec plusieurs collaborateurs, nous disposons depuis peu d'une petite panoplie de génomes de levures à comparer. Les traces du passé évolutif y sont bien visibles et nous suggèrent des idées nouvelles sur l'évolution des génomes que nous sommes en train de soumettre à l'expérience grâce à la génétique de *Saccharomyces cerevisiae*.

Devant les progrès considérables de la génétique et l'ampleur prise par l'étude des génomes, certains pensent qu'il est temps de s'intéresser à autre chose ou de traiter les problèmes autrement. Je ne le crois pas. Car il me semble que le plus intéressant reste à faire. D'abord, avec les génomes, on entrevoit une synthèse intellectuelle prochaine entre la biologie expérimentale et ce que l'on appelait auparavant l'histoire naturelle. Nos systèmes expérimentaux se diversifient beaucoup, rendant les surprises probables. Et puis, les ensembles vivants naturels aussi peuvent maintenant être étudiés en termes génomiques. Ensuite, la génétique se voit maintenant confrontée à son principal problème, celui qu'elle avait toujours essayé de contourner auparavant. Partir du génotype, que nous connaissons enfin complètement, pour prédire le phénotype autrement que dans des cas particuliers. Le problème est de taille. On parle de réseaux complexes, de systèmes, d'interactions dynamiques. Tout devient hautement multifactoriel, combinatoire. On ne sait pas encore ce qu'il en sortira. Mais au fond, tout ceci revient à dire qu'il nous reste à mieux apprendre à lire les textes des génomes.

Je remercie donc vivement l'Académie d'accueillir en son sein un de ceux qui doivent encore améliorer sérieusement la compréhension de leur lecture.