



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 19 juin 2007
Discours sous la Coupole de Membres élus en 2005*

**Reproduction du génome et identité cellulaire
Marcel Méchali**

Je voudrais, au cours de ces quelques minutes, vous présenter mon itinéraire et à travers cet itinéraire ceux ou celles qui l'ont influencé. En premier lieu, je voudrais remercier mon épouse, d'avoir accepté cette passion pour cette activité, car la recherche est aussi une activité passionnelle. Mon intérêt pour la biologie et la recherche est né d'une conversation avec un camarade de lycée, dont le frère était assistant en virologie à l'Institut Pasteur. Je découvrais naïvement que les sciences naturelles n'étaient pas qu'observation, que l'on pouvait essayer de comprendre le vivant en faisant des expériences, et c'est je crois ce qui m'attira dans cette voie.

Quelques années plus tard, c'est Jean Tavlitsky, alors Professeur à Paris VII, qui suscita mon intérêt pour la biologie moléculaire. C'était en 1968, et ses cours étaient ceux qui résistaient le mieux à la désertion. Il savait parler de choses complexes avec simplicité. J'ai retrouvé ensuite ce ton et ce recul dans les cours de François Gros puis de François Jacob au Collège de France, qui sont sans aucun doute ceux qui ont suscité l'intérêt que je porte au génome et à la régulation de son expression.

Au cours de mon service militaire, je fus intégré dans le cadre des "scientifiques du contingent" dans le laboratoire d'Anne-Marie De Recondo, avec pour sujet l'étude de la nucléase S1, dont l'armée nationale semblait trouver un intérêt pour des raisons qui me restent encore aujourd'hui très obscures. Cela a été une grande chance pour moi de découvrir le monde de la recherche dans un laboratoire d'excellence, et à l'ambiance si chaleureuse. C'est dans ce laboratoire que je découvrais les DNA polymérases et un domaine de recherche, la réplication, qui ne cessa de retenir mon intérêt.

Après avoir purifié les DNA polymérases, je pris une nouvelle orientation pour mon séjour post-doctoral. J'étais très attiré par le développement, et je dois dire fasciné, par la beauté de l'oeuf d'amphibien. Je voyais dans l'oeuf d'amphibien un formidable champ d'application des méthodes de la biologie moléculaire. Moshe Yaniv est, je crois, un de ceux qui me conseilla le laboratoire que co-dirigeaient John Gurdon et Ron Laskey au MRC à Cambridge. L'oeuf de Xénope était célèbre pour les fameuses expériences de transplantation nucléaire réalisées par John Gurdon. Je partis au MRC avec le projet d'utiliser ce modèle afin de définir un vecteur eucaryote de réplication autonome. Je me souviens m'être rendu à Nice en 1980 pour discuter

de ce projet avec un troisième François, François Cuzin, avec qui j'ai eu depuis beaucoup de discussions enrichissantes sur la nature de notre activité.

Le MRC était un véritable paradis scientifique, un monde peuplé de post-doctorants, tous fascinés par la Science. Nous côtoyions tous les jours dans sa cantine la cohorte de ses prix Nobel, Fred Sanger, Sidney Brenner, Aaron Klug, Cesar Milstein, Max Perutz, John Walker, qui s'asseyaient indifféremment aux grandes tables disponibles et engageaient la conversation avec leurs voisins immédiats, quels qu'ils soient. L'effervescence scientifique régnait dans cet Institut. La Science y était une culture. Il m'arrive souvent de dire qu'il y a trois phases dans l'évolution d'un chercheur. D'abord on veut chercher, n'importe quoi, mais on veut chercher. Puis on veut trouver, n'importe quoi, mais on veut trouver. Enfin, on veut découvrir et pas n'importe quoi. C'est dans cette phase que la recherche prend sa véritable dimension. Au MRC tout le monde voulait découvrir. On ne découvre pas toujours, mais quelle excitation ! Au cours d'un séjour qui dura trois ans et demi, je fus nommé Membre senior du Darwin College, ce qui consacra sans doute mon intégration "morale" et le très profond respect que je garde pour le système scientifique britannique, honnête, basé en priorité sur la reconnaissance de la qualité, et dont je pense nous devrions beaucoup nous inspirer en France.

Lorsque j'arrivais au MRC, nous ne disposions d'aucun système *in vitro* pour analyser la réplication chez les eucaryotes. Nous tentions de l'imaginer en suivant le feuilleton des publications d'Arthur Kornberg dans "JBC", qui, grâce à un système de réplication de l'ADN simple brin identifiait une à une les protéines impliquées chez la bactérie. C'est bien évidemment vers les oeufs de Xénope que je me suis tourné. J'eus la chance de pouvoir mettre au point le premier système eucaryote *in vitro* permettant la synthèse complète des brins complémentaires de l'ADN. Après avoir broyé ces oeufs pour en faire des extraits, je me mis également à les injecter, avec comme projet de définir quelles étaient les séquences nécessaires à la réplication. Ces expériences aboutissaient à un résultat inattendu, qui leva une controverse de plusieurs années: l'oeuf de Xénope pouvait répliquer tout ADN sans nécessiter de séquence spécifique, un paradoxe que nous allions résoudre plus tard.

Un quatrième François influença mon itinéraire: En septembre 1984, je créais le laboratoire d'Embryologie moléculaire, à l'Institut Jacques Monod, et c'est l'accueil chaleureux, affectueux, de son directeur François Chapeville qui me convainquit d'y établir un groupe. À cette époque, une nouvelle famille de gènes suscitait un grand intérêt en raison de leur participation au cancer : les oncogènes. L'idée que ces gènes pouvaient être essentiels au développement était inévitablement dans les esprits. Nous pûmes démontrer que *myc* et d'autres oncogènes s'exprimaient dès l'ovogenèse et avaient un rôle important dans le développement embryonnaire précoce.

Nous voulions également comprendre comment transcription et réplication étaient régulées au cours des premières étapes du développement. Newport et Kirshner avaient émis l'hypothèse d'un répresseur qui empêchait l'embryon d'être transcrit pendant ses premières divisions. Douze ans plus tard, nous fournissions une base moléculaire à ce phénomène en démontrant sa nature chromatiniennne.

Mais un aspect important de notre recherche concerna le mystère des origines de réplication. Comment s'effectue le choix des origines de réplication, et comment ce choix est lié aux programmes d'expression du génome aura été notre fil conducteur durant toutes ces années. Quelles sont les protéines qui forment le complexe d'initiation? Plusieurs de ces facteurs ont été découverts et caractérisés par le laboratoire: MCM4, puis CDT1, très à la mode actuellement, que nous avons isolé grâce à un criblage différentiel, puis montré qu'il formait

un complexe avec son régulateur négatif, la géminine, en formant un interrupteur ON/OFF, allumant ou éteignant les origines. Plus récemment, nous avons caractérisé deux nouvelles hélicases intervenant au complexe de réplication : MCM8 et MCM9.

Plusieurs séries d'expériences chez le Xénope et la souris vinrent au fil des ans conforter notre hypothèse selon laquelle les origines se disposent selon le patron d'expression de la cellule, comme des ponctuations amenées à notre texte génétique, donnant du sens à son information. Cela aura été véritablement notre modèle. Cette plasticité du génome pour ordonner ces ponctuations résolvait le paradoxe du jeune embryon de Xénope qui, puisqu'il n'était pas transcrit, et donc ne parlait pas encore, n'avait nul besoin de ponctuations couplées à l'expression. De plus, nous montrions que cet oeuf était capable de remettre à zéro toutes les ponctuations d'un noyau différencié qui y était introduit, comme dans les expériences de clonage, suggérant qu'un changement de position des origines de réplication pourrait changer l'identité cellulaire. Je considère ce travail comme un des plus importants ayant été réalisés dans mon laboratoire, à la fois pour ses implications en biologie du développement, et pour la confirmation qu'il apporte à une hypothèse défendue depuis plus de quinze ans par le laboratoire. Ainsi, les origines de réplication, en devenant des éléments de régulation de l'expression du génome auraient acquis un gain de fonction majeur au cours de l'évolution ayant contribué à l'émergence d'organismes multicellulaires.

Devant cette complexité du vivant, de nouvelles méthodes apparaissent avec de nouveaux mots à la mode, les "systems biology", où le but est de récolter un maximum de données et demander à un ordinateur de nous fournir un modèle de préférence mathématique qui nous explique finalement ce qu'est le vivant. Je m'interroge sur l'exactitude de ces modèles car nos connaissances sont encore insuffisantes. La question est de savoir si seul un ordinateur peut se retrouver dans le bricolage du vivant cher à François Jacob, et finalement révéler des liens bien enfouis par l'évolution. Comment faire comprendre la logique de l'évolution à un ordinateur quand justement il n'y a pas de logique. Je crois tout de même que ces méthodes seront utiles, mais je pense qu'il y a encore beaucoup de place pour la découverte en Sciences du Vivant qui ne soit pas issue d'un ordinateur, qui laisse aussi place à la vision, l'intuition, l'inspiration mise au service de la rigueur expérimentale.

Il y a une réflexion que j'ai souvent proposée en guise de devise pour l'IGH lorsque j'en ai assuré sa direction pendant quatre ans. Il s'agit d'une phrase d'André Gide, qui s'adressait alors aux écrivains français : « On ne découvre pas de terre lointaine sans perdre de vue, d'abord et longtemps, tout rivage ». J'ai ainsi essayé sans relâche d'inciter les chercheurs de l'IGH à s'éloigner des côtes et ne pas craindre l'inconnu car la découverte est à ce prix.

Mesdames, Messieurs, cette phrase, je sais qu'elle a été ici plus qu'ailleurs appliquée, et je suis donc fier que l'Académie m'accueille en son sein.