

MIRADMAN MIROSLAV

Grand Prix Inserm de la recherche médicale 2003

Le professeur Miroslav **Radman**, directeur de l'unité Inserm 571 « Génétique moléculaire, évolutive et médicale » à la faculté de médecine de Necker-Enfants malades, est le lauréat du Grand Prix Inserm 2003 pour l'ensemble de ses travaux sur les mécanismes des changements génétiques : réparation de l'ADN, mutagenèse et évolution des espèces.

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

parcours

- 1966** • Licencié en biologie expérimentale, faculté des Sciences, université de Zagreb (Croatie) – avec « *Summa cum laudæ* ».
- 1967** • Troisième cycle en biologie expérimentale, Institut Ruder-Boskovic, Zagreb (Croatie).
 - Assistant du professeur I. Supek, à l'Institut pour la philosophie des sciences et de la recherche de la paix, académie yougoslave des Sciences et des Arts. Travail expérimental avec M. Drakulic à l'Institut R. Boskovic, Zagreb (Croatie).
 - Chercheur doctorant, chez les professeurs M. Errera et R. Thomas, département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles (Belgique).
 - Docteur ès sciences, Université libre de Bruxelles (Belgique) – avec la plus grande distinction et les félicitations du jury.
- 1969-1970** • Chercheur post-doctoral chez le professeur R. Dévoret, Cnrs, Gif-sur-Yvette (France).
- 1970-1973** • *Research fellow* chez le professeur M. Meselson, département de Biochimie et de Biologie moléculaire, université d'Harvard, Cambridge, MA (États-Unis).
- 1972** • Professeur associé de génétique moléculaire, département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles (Belgique).
- 1973-1982** • Chef du laboratoire d'enzymologie de l'ADN, département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles (Belgique).
- 1981-1983** • Professeur associé (1^{re} classe), université Paris-Sud, Orsay (France).
- 1983-1989** • Directeur de recherches (2^e classe) au Cnrs, Institut Jacques Monod de l'université Paris-VII (France), professeur visiteur à l'Université libre de Bruxelles (Belgique).
- 1988-1990** • Professeur visiteur au National Institute of Environmental Health, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC 27709 (États-Unis).
- 1990** • Directeur de recherches (1^{re} classe) au Cnrs, Paris (France).
- 1998** • Professeur des universités-praticien hospitalier (PU-PH), faculté de médecine Necker-Enfants malades, université Paris-V (France).
 - Directeur de l'unité Inserm 571 « Génétique moléculaire, évolutive et médicale ».
- 2000** • Conférencier honorifique Katzir Katchalsky, Institut Weizmann (Israël).
- 2002** • Professeur visiteur, faculté de médecine, Université de Zagreb (Croatie).

sommaire

- 3** • Un chercheur inventif
- 6** • Un chercheur pragmatique
- 7** • Un chercheur visionnaire
- 10** • Ils disent de lui...
- 20** • Principales contributions
- 23** • Publications majeures
- 25** • Distinctions et prix



Un chercheur inventif

3

À l'origine, un destin tout tracé de biologiste marin, à Split, sa ville natale

Le soleil dardant sur les coques du catamaran, le laboratoire amarré au large ; le miroitement des hauts fonds clairs de l'Adriatique ; et chaque jour passé entre ciel et mer...

L'accomplissement du rêve de l'enfant prodige, fils de pêcheur.

Très vite, pourtant, il fallut bien admettre que, pour ce jeune génie créatif, les chemins balisés, fussent-ils les plus viables, s'achevaient là où commençait sa propre histoire.

Entré à l'université de Zagreb en 1962, année de l'attribution du prix Nobel de médecine à Watson, Crick et Wilkins pour la découverte de la structure de l'ADN, il ne put résister aux séductions de cette *terra incognita* et, renonçant aux délices aquatiques, résolument terre à terre, se mit à explorer les arcanes de la nouvelle molécule reine, par sa face la plus austère et encore inviolée : la maladie et le vieillissement.

Le début d'une lutte longue, vigoureuse, audacieuse pour repousser les limites du vivant.

D'emblée, la pulsion de vie de ce chercheur « sauvage » s'est incarnée dans son objet : la « réparation ». Toutes les lésions qui menacent l'intégrité de l'ADN – qu'elles se nomment oxydation, hydrolyse, cassures – devinrent le champ d'une bataille quotidienne pour « comprendre ». Comprendre comment se fait l'équilibre fragile sur lequel repose la

vie, entre stabilité et modification des gènes, en quoi des systèmes de mutations activés « à la demande » semblent être la clé de la réussite adaptative des bactéries, pourquoi ces mutations, substrats matériels de l'évolution des espèces, sont également à l'origine de maladies héréditaires et somatiques comme le cancer...

La mutation, innovation génétique encore inexplorée dans les années 1970, allait devenir le champ d'investigation privilégié de Radman, le concept dans lequel il allait pouvoir donner la pleine mesure de sa créativité.

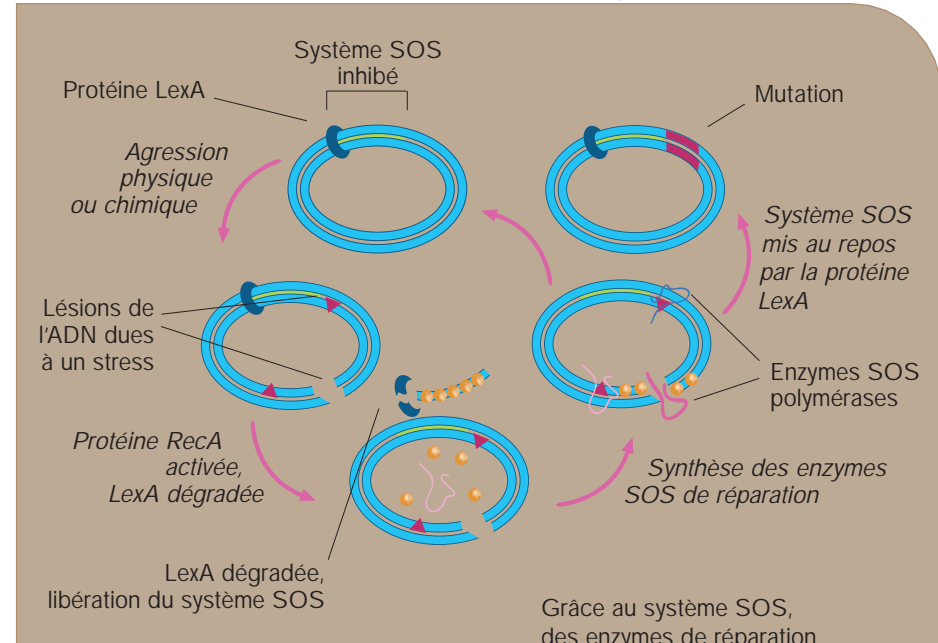
Les SOS polymérases C'est après sa rencontre avec Maurice Errera, à l'Université libre de Bruxelles, et Raymond Devoret au Cnrs de Gif-sur-Yvette qu'il découvre, en 1971, ce qui devait être le socle de tout l'édifice de la réparation, le système « SOS », « *un signal international de détresse pour sauver en mer les vies en danger* » ; petite nostalgie marine de Radman, pour parler du mécanisme complexe qu'il venait de mettre en évidence permettant aux bactéries de survivre aux lésions de l'ADN (cf. figure « Le système SOS ») : une explication fonctionnelle globale de l'origine des mutations impliquant la coordination de multiples fonctions cellulaires métaboliquement indépendantes. Il montre alors que la genèse des mutations, contrairement à ce qu'énonçait jusque-là le dogme de la biologie moléculaire et évolutive, ne procède pas d'un mécanisme

aléatoire et inéluctable, conséquence d'accidents chimiques imprévisibles, mais d'un processus cellulaire génétiquement contrôlé issu de la nécessité de répliquer l'ADN lésé. Réintroduisant un peu de l'utilitarisme lamarckien dans un monde dominé par la stochastique darwinienne, il se met à décrire avec précision les mécanismes d'induction de la décision cellulaire SOS ainsi que les enzymes génératrices de mutations : les SOS polymérases. Pour répliquer l'ADN sain, la cellule utilise des polymérases très fidèles, mais pour répliquer l'ADN lésé elle recourt à ces SOS polymérases, spécialisées dans chaque type de lésion. L'activité des SOS polymérases peut donc sauver la vie d'une cellule dont l'ADN est lésé, à condition de muter.

Le système de réparation des mésappariements Ce n'était que le début. En 1976, après son séjour post-doctoral à Harvard, deuxième acte. Radman met en évidence, avec Wagner et Meselson, un second système majeur, plus important pour la fidélité, le système de réparation des mésappariements de bases qui corrige 99 % des erreurs de réplication en rectifiant le brin copie d'après le brin matrice (cf. figure « Le système de réparation des mésappariements »). Le principe est simple : lors de la réplication des brins d'ADN, il se produit parfois des erreurs d'appariement entre les bases ; la protéine MutS détecte alors l'erreur et active des enzymes qui découpent la zone erronée en la recopiant d'après l'original ; deux doubles brins corrects se reforment ensuite. Cette découverte décisive valut à Radman le Grand Prix de l'académie des Sciences Charles-Léopold-Meyer en 1992, et ouvrait la voie à des applications décisives en santé humaine : de nombreuses équipes observèrent qu'une grande part des cancers humains évoluaient par hypermutagenèse, en raison

d'un défaut dans la réparation des mésappariements de bases ; d'autres montrèrent que l'une des prédispositions héréditaires majeures aux cancers « mutateurs » était liée aux mutations des gènes dans le SRM humain.

Le système SOS



Grâce au système SOS, des enzymes de réparation sont synthétisées. Certaines lésions sont réparées : les délétions sont comblées et les bases endommagées remplacées. Quand la réparation est complète, la bactérie est identique à la bactérie d'origine. En revanche, certaines lésions peuvent être transformées en mutations. Elles donnent alors naissance à de nouvelles protéines potentiellement avantageuses. Parce qu'il ne répare pas toutes les lésions fidèlement, et qu'il active des polymérases peu fidèles, le système SOS augmente la variabilité génétique.

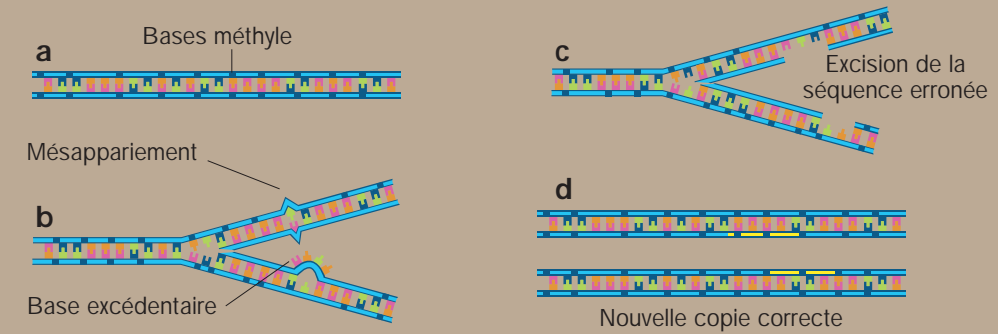
La découverte la plus retentissante restait à venir En 1989, à l'Institut Jacques-Monod de l'université Paris-VII, Radman montre que le SRM est également un système ubiquitaire « éditeur » de l'ADN, c'est-à-dire qu'il assure non seulement la fidélité de la réplication mais aussi celle de la recombinaison génétique, en empêchant la recombinaison entre chromosomes ou séquences chromosomiques similaires : en fait, c'est tout le mécanisme de la barrière génétique entre espèces proches chez les bactéries, maintenu par cette activité d'édition, qui venait d'être découvert. Dès lors, l'inactivation de ces barrières pouvait constituer une puissante méthodologie pour engendrer une nouvelle biodiversité. Plutôt exaltant pour un esprit « simplement » curieux. Un esprit qui venait d'ouvrir le vaste champ de la recherche thérapeutique biosynthétique, une nouvelle biotechnologie évolutive*.

*cf. « Un chercheur pragmatique », p. 6

Le système de réparation des mésappariements*

Il garantit que les brins d'ADN recopiés par la machinerie cellulaire des bactéries ne comportent pas d'erreurs.

Lorsque les brins d'ADN modèles, caractérisés par les bases méthyle qu'ils portent (a), sont recopiés, il se produit parfois des erreurs d'appariement des bases : par exemple, une adénine est placée face à une cytosine, ou des bases excédentaires sont introduites dans la séquence (b). La protéine de réparation MutS détecte l'erreur, active les protéines MutL et MutH et des enzymes qui découpent la séquence erronée (c). La copie des brins qui étaient erronés reprend, et l'on obtient deux doubles brins corrects (d) qui sont progressivement méthylés comme les brins d'origine.



La Reine rouge « Vous vous souvenez de la Reine rouge, dans le texte de Lewis Carroll, De l'autre côté du miroir : elle ne cessait de courir et ne parvenait qu'à rester sur place, car le paysage qui l'entourait avançait aussi vite qu'elle, mais dans le sens opposé à sa course. Belle métaphore de la capacité des bactéries à muter pour s'adapter à un environnement où chacun tente de dépasser l'autre pour finir par rester immobile. Et encore, dans le meilleur des cas, car, dans les maladies nosocomiales, les bactéries ont encore l'avantage sur les antibiotiques. » Ainsi s'exprime Radman, toujours prêt à convoquer ses références d'enfant pour baliser son itinéraire de chercheur.

L'évolution adaptative des bactéries

Dans les années 1990, l'étude de l'évolution des espèces bactériennes devint donc un véritable sujet d'expérimentation. Mais pour lui, c'était déjà une autre histoire. Pour la poursuivre, il fallait élargir la focale – réflexe naturel pour lui. Il s'entoura donc de jeunes et brillants chercheurs, Ivan Matic et François Taddei**, qui entreprirent une vaste étude multidisciplinaire sur le rôle des mutateurs génétiques et physiologiques dans l'évolution adaptative des bactéries. L'équipe noua de nombreuses collaborations interdisciplinaires et fit une série de découvertes décisives sur l'évolution de la résistance aux antibiotiques. On sait ainsi aujourd'hui que les popu-

lations bactériennes modulent leur taux de mutations, soit en inactivant le système de correction des erreurs, soit en activant les gènes mutateurs, via l'induction du système SOS polymérases. L'évolution de ces mécanismes de « mutagenèse inductible » montre qu'il existe un second niveau de sélection : à chaque fois qu'une stratégie adaptative est sélectionnée, la boîte à outils moléculaires des bactéries est encore améliorée et évolue avec les gènes de résistance aux antibiotiques qu'elle a contribué à rassembler et à disséminer. L'équilibre entre stabilité et variabilité se révèle donc lui-même un produit de l'évolution – une sorte d'évolution de la capa-

cité à évoluer, qui fait faire un tour de plus à Darwin... – et inaugure un schéma mental qui n'est pas pour déplaire à Radman, le faisant accoster sur des rives, une fois encore, totalement vierges***.

Conclusion « radmanienne » : « Si l'on veut continuer à vivre sans être malade après l'âge reproductif, on doit se rebeller contre un génome qui nous exploite, et contre une logique darwinienne qui ne voit aucun intérêt à maintenir en vie des organismes qui ne se reproduisent plus. » Dont acte. ●

*SRM ou mismatch repair

**cf. p. 10

***cf. le témoignage de J.-C. Weill, p. 13

Un chercheur pragmatique



6

Dans tous les livres de biologie moléculaire ou de génétique, figurent au moins deux chapitres indissociables sur Radman : la réponse cellulaire au stress, le SOS responsable de la mutagenèse, et le SRM, le système de correction des erreurs de copie de l'ADN, qui contrôle aussi la fidélité de la recombinaison génétique et fonctionne comme barrière génétique entre espèces proches.

Radman conceptuel est indissociable de Radman pragmatique Peut-être est-ce là le secret de sa créativité.

Aussi a-t-il tenu à aller jusqu'au bout de ses découvertes fondamentales, en les valorisant au travers d'une démarche industrielle associant recherche biotechnologique et dépôts de brevets, et ce malgré son peu de familiarité avec cet univers. Convaincu de l'intérêt que pouvait représenter en santé humaine le SRM, il a donc été à l'origine de la création de deux sociétés de biotechnologie qui en ont décliné les applications, l'une sur le plan de la production de nouveaux produits de synthèse, l'autre sur celui du développement de nouvelles méthodes d'analyse de l'ADN.

Mixis La création en France, en 1989, par Radman, de cette société (installée depuis 2000 à la faculté de médecine de Necker) a suivi, en 1988, le dépôt du brevet français de M. Radman et C. Rayssiguier n° 88-171 185 (le 26 décembre 1988) : « Recombinaison

in vivo entre séquences d'ADN provenant de différentes espèces par inactivation du système de réparation des mésappariements de bases », brevet étendu à 24 pays en 1997 (« *The process for in vivo recombination of partially homologous DNA sequences* », *International Patent* n° PCT 72 469, 9 avril 1997).

Après la découverte du SRM, Mixis, comme son nom l'indique, s'est donné pour objet la création de nouveaux produits génétiques à partir de la recombinaison ou de la mutation d'enzymes ou d'organismes aux propriétés particulières.

Gene Check Inc. a été créée dans la même logique par Radman et Wagner à Fort Collins, en 1993. Elle a pour vocation de mettre au point des méthodes de détection de mutations à partir de l'utilisation de la protéine MutS de réparation des mésappariements. Plusieurs applications de ces méthodes ont été développées, notamment des tests de reconnaissance d'ADN utilisés aujourd'hui en criminalistique. Ces travaux ont donné lieu au dépôt par M. Radman et R. Wagner d'un brevet à l'*American Patent Application* (23 février 2001) : « *A new mutation detection method using the RecA and MutS proteins* ».

Avec Radman, les idées sont toujours mises à l'épreuve des faits. ●

Un chercheur visionnaire



7

Cap sur Split Le cerveau de Radman, une mer agitée dans laquelle, depuis toujours, se bousculent et s'entrechoquent des flots d'idées, de projets et de rêves. Qui dirait que cet inlassable bouillonnement se nourrit d'une image fixe, celle d'une ville-phare se détachant sur les bords de l'Adriatique : Split, sorte de chromo figé dans le temps, gardien vigilant des origines, ville mythique où s'accomplit enfin le destin, où peut aujourd'hui s'écrire l'avenir.

« Beauté, liberté, créativité » Telle pourrait être la devise gravée sur le fronton du MILS (Mediterranean Institute for Life Sciences). Comme son nom l'indique, cet institut s'inscrit d'emblée dans une double vocation, géopolitique et scientifique, sorte de Villa Medicea de la recherche en Europe ; lieu de rêve, celui de Radman d'abord, destiné à devenir rapidement celui de tous les chercheurs européens en sciences biologiques, médicales et biotechnologiques.

Un creuset d'excellence L'idée, offrir à des scientifiques talentueux un lieu à la beauté exceptionnelle, la villa Dalmatie – l'ex-résidence d'été du président Tito – au confort digne du fameux Cold Spring Harbor Laboratory aux États-Unis. Jeunes scientifiques ayant envie de tester des idées quelque peu en marge des projets académiques habituellement soutenus, ou seniors à la créativité encore intacte, l'unique préoccupation des résidents (qui pourront être accompagnés

de leurs familles) sera d'être là, ensemble, pour échanger leurs imaginaires et partager leur talent dans ce creuset d'excellence entièrement dédié au brassage des idées, au décroisement des disciplines.

« Penser l'impensable » Telle sera la vocation du MILS, au travers de cours, de conférences, d'expériences du plus haut niveau international, créant une culture scientifique totalement inédite, de laquelle aucun projet, qu'il émane du Sud comme du Nord, de l'Est comme de l'Ouest, ne pourra être exclu a priori. C'est dire qu'à l'échelle des valeurs de l'Institut, et contrairement aux pratiques habituellement en vigueur, le « risque » sera nettement plus recherché que le « résultat ».

Une manière, pour Radman, de créer les meilleures conditions pour, précisément, obtenir des résultats totalement innovants, car absolument imprévus.

Une mission œcuménique Le MILS, un modèle américain revisité façon méditerranéenne, directement sorti du cœur et du cerveau d'un Radman, nourri aux préceptes d'Harvard mais trop latin pour avoir jamais eu envie de s'installer outre-Atlantique. In fine, le MILS devra remplir cette mission, et jeter une solide et efficace passerelle entre les biologies moléculaires américaine et européenne. Pour l'instant, le projet est porté par un groupe restreint de chercheurs chargés de son montage budgétaire. En un pre-

8
mier temps, le financement sera entièrement privé – Radman, en homme attaché à son indépendance politique, ne souhaitant recourir à l'Union européenne qu'une fois l'activité lancée. D'ores et déjà, l'EMBO (European Molecular Biology Organization) et huit prix Nobel se sont engagés à soutenir le projet. Un accord a été signé en mars 2003 entre le MILS et la République de Croatie, celle-ci faisant don de la villa Dalmatie à l'Institut. Un comité directeur constitué de chercheurs internationaux doit prendre le relais pour élaborer le programme scientifique, sous la direction de Miroslav Radman et de Errol C. Freidberg, directeur associé.

Un flot d'idées, de projets et de rêves, certes, mais d'où émerge aujourd'hui ce qui est appelé à devenir, dès 2005, un pôle bien réel de référence incontestée. ●



« Il nous a ouvert toutes les portes »

○ **Ivan Matic**, responsable de l'équipe « Évolution des entérobactéries », et **François Taddei**, responsable de l'équipe « Stress, survie et adaptation », dans l'unité Inserm 571 dirigée par Miroslav Radman, « Génétique moléculaire évolutive et médicale »

TAMARA « Lorsque le laboratoire de mutagenèse, dirigé par Radman à l'Institut Cnrs Jacques-Monod de Jussieu, où nous étions depuis 1991, est devenu, en 2000, unité Inserm à Necker, nous nous sommes trouvés devant une alternative simple : soit continuer chacun de notre côté à la tête d'une équipe, ici ou aux États-Unis, soit suivre Radman. C'est alors qu'il nous a dit : "Vous faites comme vous voulez mais, à mon avis, il ne faut pas quitter un train dès la première gare ; plus on reste dans le train, plus il vous emmène loin". Nous sommes restés, et nous ne regrettons pas le voyage. »

Ainsi parlent Ivan Matic et François Taddei, les brillants « jumeaux » de Radman qui, à ses côtés depuis douze ans, n'ont cessé d'« inventer », non seulement des hypothèses de recherche originales mais aussi des modes de collaboration plutôt inhabituels. Par exemple, signer le plus souvent possible TAMARA, pour TAddei, MAtic et RAdman, n'est pas très facile à faire comprendre ; c'est pourtant la manière la plus simple qu'ils ont trouvée de dire leur indissociabilité scientifique. « Quand il a eu la possibilité d'aller à Nice, une ville méditerranéenne qui l'aurait rapproché de ses origines, il nous a consultés ; pour des raisons familiales, aucun de nous deux ne pouvait le suivre ; bien que le projet fût très avancé, il a renoncé. »

Toujours le fameux « train » de l'aventure commune... Matic et Taddei le disent : ils sont fiers de se sentir appartenir à cette lignée de chercheurs issus de Meselson (l'aïeul) et de Radman (le père). Pourtant, aucune déférence filiale inconditionnelle : la simple reconnaissance de jeunes chercheurs, pleins d'imagination et de talent, à l'égard d'un homme qui leur a toujours fait confiance, qui leur a toujours offert tout l'espace de liberté dont ils avaient besoin. « Il a accepté que je change trois fois de sujet de thèse, ce qui ne se fait jamais ! », se rappelle François Taddei ; un homme qui leur a toujours « ouvert toutes les portes » de l'univers très codé de la recherche, à commencer par la sienne.

Dans le bureau de Radman, la photo des épouses de François, Ivan et Miroslav, riant aux éclats en se tenant par la taille... Mais comment est-ce que cela marche exactement, « TAMARA » ?

« Entre nous, c'est une sorte de capital ou de capitalisation de la productivité et de la reconnaissance scientifiques ; et l'on peut dire que travailler ensemble nous fait faire une sérieuse économie d'échelle : nous partageons un espace, c'est plus commode que de communiquer entre Cambridge, Harvard et Paris, et un espace que nous avons d'ailleurs nous-mêmes conçu en fonction de notre façon

de travailler – nous avons décloisonné les petits labos pour en faire un seul grand ; nous partageons des équipements qui ne seraient pas rentables et dont nous ne pourrions sûrement pas disposer si nous étions chacun de notre côté ; nous partageons des contrats que nous ne pourrions pas non plus obtenir seuls ; en somme, nous mutualisons en permanence nos ressources et chacun de nous en recueille chaque jour les fruits. Par exemple, quand Miro ne peut pas se rendre à un congrès, c'est l'un de nous deux qui y va. Ce qu'il est important de comprendre, c'est qu'il ne nous traite pas comme des "équipiers", et que travailler dans son labo nous a donné une visibilité internationale que nous n'aurions sûrement pas eue aussi vite. Dire que l'on travaille dans le labo de Radman, cela produit un effet magique. C'est une alternative à l'indépendance qui nous a très bien réussi. » On commence à mieux comprendre le proverbe japonais que François Taddei aime toujours rappeler : « Aucun d'entre nous n'est plus intelligent que nous tous réunis. »

Beaucoup de chercheurs passent et sont passés dans le labo de Radman « Il y a ceux qui ne supportent pas sa désorganisation endémique – toute une affaire pour remettre un dossier dans les délais... Il y a ceux qui préfèrent, justement, l'indépendance. Il y a aussi ceux qui ne savent que faire de tout cet espace qui leur est donné sans apparemment rien attendre en retour, parce qu'il faut être plutôt fort pour se maintenir à côté de lui sans disparaître », souligne modestement Ivan Matic... Bref, deux sont restés qui, comme lui, n'aiment rien tant que de travailler sur des sujets inexplorés, là où tout est encore possible, là où les hypothèses les plus inattendues ne sont jamais rejetées d'emblée, là où l'on peut encore prendre le temps, parce que, il faut bien le dire, personne ne sait encore rien...

Diversité et liberté À l'époque où Matic et Taddei le rencontrent, Radman a déjà découvert ses deux grands systèmes, SOS polymérases et le système de réparation des mésappariements.

Radman savait que ces mécanismes ouvraient la voie à de nombreuses et importantes applications (il existe aujourd'hui plus de 3 300 publications sur le SRM, et sur les dix premières, huit sont signées de Radman) ; mais son propos à lui, aujourd'hui, est ailleurs : « Ce qui est extraordinaire, chez Radman, c'est son immense capacité à interagir avec des cultures scientifiques très différentes de la sienne, avec d'autres approches fondamentales, avec des cliniciens... En une heure, on peut faire le tour d'un nombre impressionnant de sujets, qu'il aura abordés par mises au point successives de zooms arrière et zooms avant, où l'on sera passé des interactions moléculaires aux applications dans le cancer, où l'on se sera demandé si la "mutation" est vraiment une "erreur", où, à partir de la diversité génétique, on aura touché les rives réputées très lointaines de la diversité culturelle. Le virus de Radman, chercheur fondamental, c'est de comprendre, donc d'inventer ; le virus de Radman, fils de pêcheur, c'est de vouloir appliquer, donc de mettre en relation. »

Et si Radman s'est toujours appuyé sur la bactérie E. coli, base sûre et bien connue d'expérimentation, c'est pour pouvoir libérer son imaginaire en toute rationalité, « un peu comme il a mis en place des structures administratives fortes et un laboratoire bien équipé, pour donner la possibilité à ceux qui ont des idées de les tester en toute liberté ». Ivan et François le connaissent bien et n'hésitent pas à le comparer à Jacob ou à Monod (leur modèle de fonctionnement), ces gens dont la pensée tout entière est colorée par la compréhension approfondie qu'ils ont des mécanismes du vivant, et pour lesquels la recherche

Ils disent de lui...

biologique sur l'homme mène naturellement à une philosophie humaniste de la vie.

« *Finalement, Radman, c'est un chercheur, dans toute sa rationalité de scientifique, mais aussi, et de façon indissociable, un homme, dans toute sa liberté d'individu : jamais là quand on l'attend mais toujours disponible sans rendez-vous, ouvrant grand les portes pour ses successeurs mais préférant aller explorer des terres vierges, toujours prêt à aider à formuler ou recadrer une idée, si vague soit-elle, mais jamais récupérateur.* »

Pour Matic et Taddei, Radman, dont le prénom – Miroslav – signifie celui qui glorifie la paix, est bien le modeste porteur d'une générosité qui ne rencontre qu'une seule limite : celle de ses interlocuteurs à savoir la capter, la relayer, lui donner toute sa portée. ●



Ils disent de lui...

Jean-Claude Weill, professeur d'immunologie à la faculté Necker

« Il a « renversé » devant moi le principe d'Archimède »

Le plaisir du ping-pong En 1983, à l'institut Jacques-Monod de Jussieu, ils avaient le même secrétariat, et déjà un même goût pour la discussion à bâtons rompus, entre gens qui ne sont jamais plus sérieux que lorsqu'ils s'amuse. « *La chose la plus gaie dans la recherche, c'est de parler science avec un copain de façon libre et détendue sans jugement, ni rivalité, juste pour le plaisir du ping-pong* », avoue Jean-Claude Weill. Aujourd'hui, ils partagent le même ascenseur, celui qui relie les 2^e et le 8^e étages de la faculté de Médecine de Necker.

Le rire crée des liens Entre Jussieu et Necker : un voyage, Paris-Cologne dans le train qui les menait au congrès de *Spring meeting*, en 1991. Moment décisif : « *C'est là que j'ai vu de mes yeux Radman renverser, en même temps que son croissant dans son café-crème, tous les principes établis par le Traité des corps flottants d'Archimède... Il s'est retrouvé immédiatement et intégralement recouvert, du col de chemise jusqu'aux chaussettes, en passant par les deux manches de veste et les deux jambes de pantalon, par le contenu de sa tasse ; défiant les lois de la mécanique des fluides, il portait sur lui 30 fois la contenance de sa tasse. C'était miraculeux, c'était beau, c'était Miro.* »

Ils rient beaucoup, et le rire, c'est bien connu, ça crée des liens... À tel point que Jean-Claude, entre-temps arrivé à Necker, eut envie de pouvoir continuer à boire des cafés avec son ami Miro, à discuter avec lui, à rire avec lui. Son entre-

mise auprès de Philippe Even, doyen de la faculté de Necker, et le goût immodéré de celui-ci pour les gens un peu différents firent le reste.

Une recherche sans mur En 1998, Radman et son équipe quittent Jussieu et son amiante, pour s'installer au 2^e étage de la faculté de Necker, où ils commencent par faire abattre toutes les cloisons du labo...

Et, de fait, la recherche s'est mise à circuler. C'est ainsi que, par l'un de ces bonheurs du hasard ou de la nécessité, les deux amis finirent par se rencontrer ailleurs que dans les couloirs de labos ou de wagons-restaurants : « *Nous nous sommes aperçus, avec Claude-Agnès Reynaud, que les hypothèses qu'avait proposées Radman sur le système SOS chez E. coli avaient une traduction au niveau de notre système immunitaire, si ce n'est que, chez l'homme, le système SOS n'est probablement mutagène que lorsque le système immunitaire le détourne de sa fonction de réparation post-répllicative, afin d'introduire des mutations dans les gènes V des immunoglobulines et d'améliorer la réponse à un antigène.* » Jean-Claude Weill qualifie ce résultat de « *prolongement amusant* » de leur relation.

« How good is our genome? » C'est tout récemment que leur complicité a trouvé son expression la plus épanouie. Ensemble, dans un article à paraître dans *Phil. Trans. Roy. Soc.*, ils viennent

de poser cette question qui fait sourire et dérange tout à la fois, question qui sonne comme un petit caillou lancé dans le monde de la doxa génétique (à moins que ce ne soit une grosse météorite).

14 En fait, fondamentalement, les deux chercheurs se demandent pour quelle raison, compte tenu de ce que l'on sait aujourd'hui des mécanismes de correction génétique, il faudrait accepter l'anathème darwinien selon lequel, après la reproduction, il ne nous reste plus qu'à disparaître puisque notre survie n'intéresse plus l'espèce donc l'évolution. Pourquoi ne pas redonner toutes ses chances au génome ? En fin de compte, à un horizon encore non imaginable,

pourquoi ne pas imaginer un « vaccin génomique », à même, par exemple, d'éradiquer les agents endommageant l'ADN dans les cancers induits ou spontanés, par « simple » ajout de gènes protecteurs dans la lignée germinale (dans leur article, ils proposent comme exemple le gène P53, muté dans plus de la moitié des cancers).

Aussitôt, les fourches de l'eugénisme s'élèvent à l'unisson. Mais que l'on se rassure, ce n'est qu'une question et l'on ne peut réfléchir qu'aux questions que l'on se pose...

Peut-être Radman et Weill viennent-ils d'apporter leur petit « caillou » personnel au grand jeu des questions/réponses de l'évolution. ●



Miroslav Radman dans l'espace fumeur de l'unité Inserm 571: « Tous les moyens sont bons pour prendre le temps de communiquer, même au prix de sa santé ! L'échange d'idées décuple la capacité créatrice »

Ils disent de lui...

Philippe Even, ex-doyen de la faculté de Médecine Necker-Enfants malades

Guidé par Jean-Claude Weill, Philippe Even a rencontré Miroslav Radman pour la première fois en 1995. « *J'ai toujours combattu pour associer, au sein de nos campus, recherche fondamentale et recherche clinique, et pour promouvoir le développement de disciplines nouvelles, en particulier la génétique moléculaire. Je recherchais depuis longtemps un biologiste fondamental de très haut niveau, dont les travaux pouvaient avoir des implications en cancérologie et bactériologie. Mais, malgré l'appui de François Jacob et de François Gros, l'option Radman n'a pas été facile à faire accepter par la communauté médicale, toujours réticente à accueillir un non-médecin... Il m'a donc fallu, pour convaincre mes collègues, dégager la portée concrète du discours de Miro, toujours flamboyant et séduisant, mais prêt à s'envoler dans les sphères philosophiques ; un bon exercice de pédagogie* », se souvient Philippe Even. Mais pour cela, un retour aux sources s'est imposé.

Né à Hvar en 1944 sous le soleil de la côte dalmate, d'un père pêcheur, Miro, sa licence de biologie en poche, passe un an à Zagreb dans l'un des centres de physique les plus réputés de l'époque, celui d'I. Supek, élève de W. Heisenberg et l'un des fondateurs de Pugwash. Cette démarche atypique l'inscrit d'emblée parmi la trentaine des grands biologistes fondateurs, marqués par E. Schrödinger ou ayant reçu une formation de physique, tels M. Delbrück, S. Luria et F. Crick et qui allaient fonder le fameux « groupe

À 25 ans, il a imaginé un concept révolutionnaire

des phages », d'où sont sorties la radiobiologie puis la génétique moléculaire. Trois ans plus tard, sur le conseil de sa directrice de labo, M. Drakulic, ancienne de chez J. Brachet à Bruxelles, il quitte Zagreb pour la capitale belge et le laboratoire de M. Errera, grâce à une bourse de l'EMBO. On est en 1967, il a 23 ans.

Une irrésistible ascension Déjà fasciné à cette époque par la réparation du génome et la mutagenèse, il a la première intuition de ce que, en fils de marin, il appellera la *SOS Replication*, la réplication de sauvetage, devenue plus tard le *SOS Repair*, dénomination trop restrictive mais mieux acceptée à cette époque et qui devait faire sa réputation mondiale. Un concept dont on mesure seulement depuis quelques années l'audace révolutionnaire, illustrée par un nombre exponentiellement croissant de publications et une place sans cesse accrue dans les *textbooks*. Miro allait approfondir et affiner l'hypothèse avec R. Devoret, à Gif-sur-Yvette, puis durant trois ans chez M. Meselson à Harvard. « *Il faudra la caution d'Evelyn Witkins, une des grandes généticiennes des années 1970, pour que l'hypothèse soit à peu près acceptée, car Radman n'était encore dans ces années-là qu'un jeune et brillant Yougoslave à l'imagination débordante, mais peu enclin à publier et manquant encore d'arguments expérimentaux décisifs, de sorte que personne n'y a d'abord cru.* »

Un pavé dans la mare de Darwin Il était en effet difficile, dans le contexte des années 1970-1973, d'admettre la possibilité (et plus encore la finalité !) d'un programme génétique multi enzymatique complexe et coordonné, induit par des lésions plus ou moins diffuses de l'ADN, quel que soit le stress en cause – physique, chimique, nutritionnel, oxydant ou toxique. Il faudra trente ans d'efforts de multiples équipes, y compris celles de Radman, pour aboutir à la description complète du système SOS, à la caractérisation de la plupart des gènes et enzymes impliqués chez les procaryotes et les eucaryotes, et en particulier à l'identification de polymérases entièrement nouvelles qui réparent certes les brèches mais non l'intégrité de l'ADN, car elles y multiplient les mutations. Si « mutagènes » que Radman, qui en attendait la caractérisation depuis 30 ans, a proposé de les appeler « mutases », « enzymes de l'évolution ».

Cet événement biologique majeur donne une dimension inattendue et fascinante au système SOS qui apparaît, bien plus qu'un système de réparation, comme un moteur potentiel de l'évolution, du cancer ou de la résistance aux antibiotiques. La survie cellulaire n'est en effet permise qu'au prix de multiples mutations, dont beaucoup sont délétères ou neutres, tandis que d'autres apportent aux bactéries une meilleure adaptation au stress et, par conséquent, un avantage biologique majeur. Ce processus entraîne la mort de nombre de bactéries individuelles, mais permet la surexpansion de quelques-unes et la survie collective de l'espèce (le bénéfice de l'infidélité !), conduisant ainsi à une accélération de l'évolution, à l'émergence de nouvelles variétés ou de nouvelles espèces.

Un tel mécanisme battait en brèche deux idées bien établies jusque-là, celle des mutations vues comme de simples facteurs de dysfonctionnement et celle

de l'évolution vue comme un processus mutationnel très lent, où l'environnement n'intervient qu'indirectement par sélection et non pas directement en provoquant des mutations. Les organismes pourraient-ils accélérer leur propre évolution ?

« Une dose de Lamarck dans le darwinisme. La réalisation des rêves de Radman : marquer l'histoire de l'évolution et celle de la philosophie des sciences, paraît désormais possible », commente Philippe Even.



Les implications du SOS Repair ne cessent d'être déclinées On sait maintenant qu'il existe de nombreuses catégories de polymérases, que chacune à un rôle spécifique, que certaines ne s'expriment que dans certaines cellules, à certains moments, qu'elles ne servent pas seulement à réparer et corriger l'ADN, mais à fabriquer des erreurs « favorables » (par exemple, pour assurer la diversité des anticorps, comme le montrent J.-C. Weill et C.A. Reynaud). « La transposition chez les eucaryotes de

ces résultats obtenus chez les bactéries ouvre à mon avis au moins quatre grands domaines de recherche en biologie et en médecine : celui de l'évolution et de la spéciation d'abord, le SOS fonctionnant comme un accélérateur de l'évolution ; la bactériologie ensuite, avec l'étude très prometteuse de l'adaptation et des résistances bactériennes ; la cancérologie, où l'hypermutabilité mise en action par le SOS peut trouver des implications directes (même si sont surtout aujourd'hui connues les

et Ivan Matic en tête (le groupe TAMARA), à Necker, de lui créer un laboratoire entièrement neuf, équipé, quatre fois plus vaste qu'à Jussieu et de conduire ce rêveur peu capable de valoriser ses résultats et assez indifférent à l'argent et aux conditions matérielles de la vie, à relancer des brevets qui dormaient depuis longtemps, de l'aider à créer une société de développement de produits biosynthétiques, Mixis, qui, via le groupe international Pliva dont elle fait actuellement partie, peut s'ouvrir toutes les portes des grands marchés pharmaceutiques. »

Miroslav Radman est un personnage rare « Un enfant de génie, un homme libre, gai, à l'intelligence flamboyante, extraordinairement vivant, dynamique, attentif et respectueux des autres, un enseignant hors pair, authentiquement détaché des contingences du monde, y compris de l'exactitude et des costumes-cravates.

Il aime l'amitié, l'échange, la chaleur humaine, les discussions sans fin, les soirées entre copains américains, croates, japonais, allemands, français, dansant, buvant et jouant de la guitare.

À 59 ans, il n'a rien perdu de sa candeur, de ses valeurs de fils de pêcheur croate, marqué par l'histoire de sa famille et de son pays, profondément lié à ses parents, à Hvar, à ses enfants et à Danica, sa femme, ethnomusicologue serbe, aussi chaleureuse, vivante et amusante que lui. L'art, la poésie, la musique sont aussi au centre de leur vie. »

« L'essentiel est, et restera toujours pour lui, la curiosité intellectuelle, l'ouverture aux autres, l'amitié, l'imagination créatrice et, plus que tout, la liberté. » ●

mutations dans les autres systèmes de réparation, BER et SRM) ; la pharmacologie et l'agro alimentaire, enfin, où la production à l'infini de mutations au sein des bactéries, des levures ou des plantes, permet de diversifier artificiellement le vivant et de produire à l'infini de nouvelles molécules.

À l'origine de toutes ces perspectives, il y a Radman et les retombées en pluie d'un concept de génie largement en avance sur son temps, imaginé à 25 ans... »

Mais Miro est parfois loin des réalités quotidiennes. « J'ai eu le bonheur de le recruter, lui et son équipe, François Taddei

« Un exemple de modestie, de générosité et de talent pour les étudiants »

○ Patrick Berche, doyen de la faculté de médecine Necker-Enfants malades

Charismatique et généreux « Miro Radman ne vient jamais dans mon bureau pour me demander quelque chose ; quand il pousse la porte, c'est pour venir discuter, pour le plaisir gratuit de l'échange et pour parler "science". Car Miro est d'abord quelqu'un qui donne, et qui donne sans compter, ni le temps, ni les idées, ni la gloire, ni l'argent. C'est pour cela qu'il est si charismatique et que tout le monde l'aime ». Ainsi Patrick Berche décrit-il Miroslav Radman, « un "partageux", un joueur de football qui renvoie toujours le ballon à son équipe plutôt qu'un joueur de golf qui joue son parcours en solitaire ».

Une idée toutes les secondes Intarissable, Monsieur le Doyen, sur « cet enfant-poète qui jette un regard émerveillé sur le monde, ce scientifique de génie aux approches toujours originales et inattendues, pas avare de ses idées... Il faut dire qu'il en a tellement, des idées, à peu près une toutes les secondes... Alors évidemment, il faut suivre ! Et si quelqu'un, un jour, est capable d'en capter une au passage et de la mener à son terme, ce n'est pas Miro qui ira en revendiquer la paternité... Authentiquement généreux, Miro ».

Radman, un chercheur décidément pas comme les autres, comme « habité » en permanence par son imaginaire scientifique, à tel point que les contingences matérielles, qui font le quotidien de la vie des gens ordinaires, lui sont profondément et authentiquement étrangères.

« Un jour, je rencontre Miro par hasard dans un couloir de la faculté, sur le point de partir pour les États-Unis, portant un énorme dossier sous le bras : "Je sais qu'il faut déposer ça ce soir avant minuit, mais je ne sais pas où ; sinon, je ne pourrai pas être professeur chez vous" ; et il me tend le colis, pour ne pas rater son avion. Moi non plus, je ne savais pas où, mais je me suis retrouvé, avec la secrétaire générale de la fac, à trier de nombreuses pièces administratives que nous avons réussi à répartir en deux paquets, un pour le ministère de la Santé et un pour le ministère de l'Éducation, puis à envoyer en recommandé le soir même. C'est ma faible mais importante participation personnelle à la nomination de Miro. Aujourd'hui, je suis très fier de compter à Necker un professeur qui participe activement au rayonnement de la faculté, tant par ses recherches actuelles, aux applications prometteuses, notamment dans le domaine de la cancérologie et de la mise au point de nouvelles cibles d'antibiotiques, que par sa découverte du système Mut qui en fait un chercheur nobélisable. »

Le Beer Club Le doyen est visiblement très attaché au professeur Radman qui, une fois encore, à sa façon toute personnelle, participe aussi à l'animation du campus en organisant, par exemple, tous les mercredis à 18 heures, le « Beer Club ».

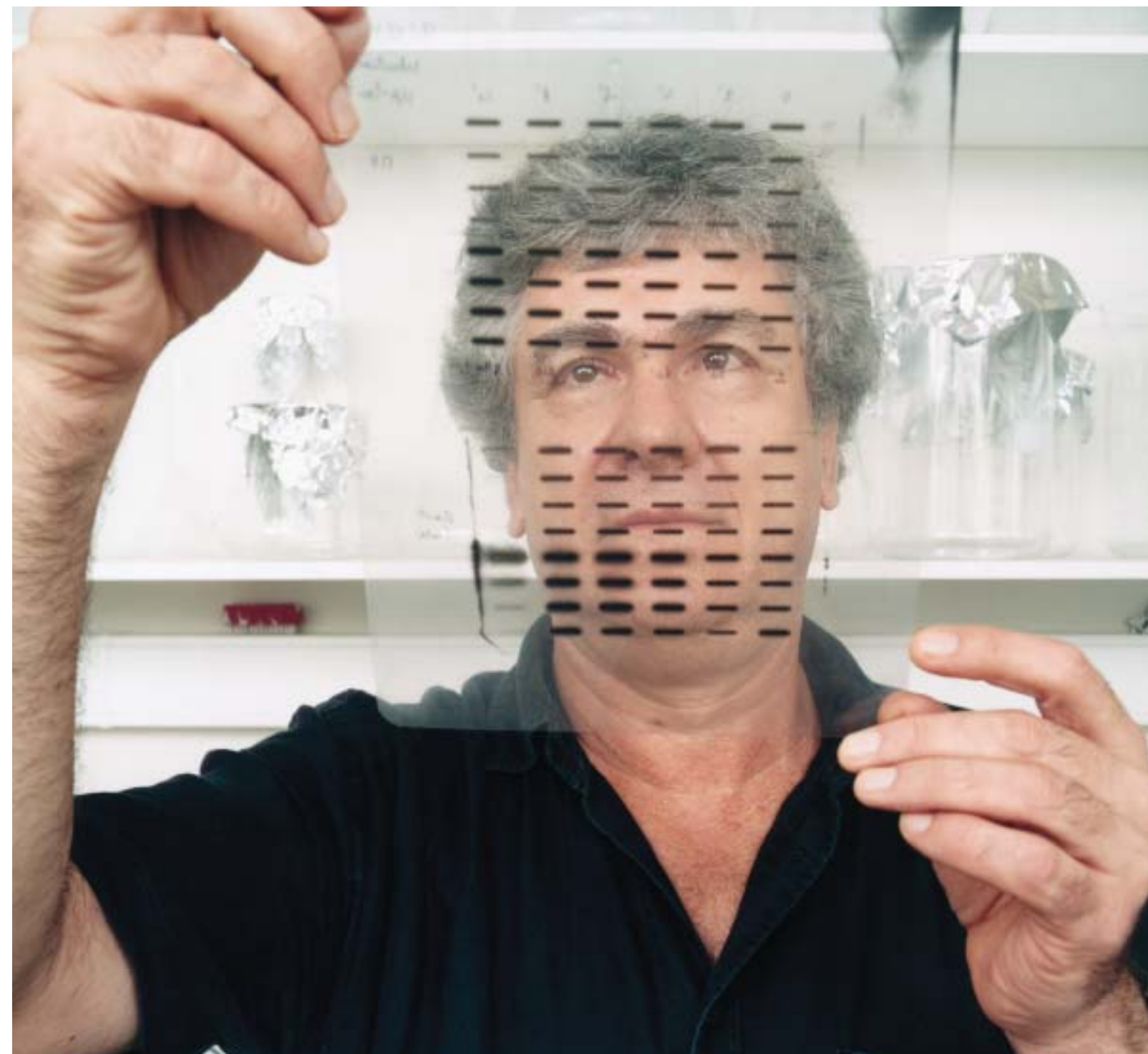
« Bien plus attractif qu'un "séminaire", le Beer Club est un rendez-vous hebdo-

maire que Miro donne aux doctorants et aux post-doctorants pour discuter autour d'un verre de bière avec les chercheurs et directeurs d'unités ; une variante de la conversation de machine à café. En fait, un véritable creuset d'idées où la science se fait en s'amusant. Car Miro croit beaucoup aux échanges informels pour faire émerger ce qui peut devenir un

véritable projet. Il écoute toujours, même les étudiants les plus jeunes il n'est jamais méprisante, même à l'égard des hypothèses les plus improbables... »

C'est pourquoi, pour Patrick Berche, Miroslav Radman est un homme aimé des gens autant qu'il les aime, sachant recevoir autant qu'il sait donner. ●

Ils disent de lui...



Principales contributions

○ Les découvertes premières ou d'importance particulière figurent en gras.

(1) Découverte du phénomène et du mécanisme général de **l'induction mutagène SOS** [2, 4] chez les bactéries. Effet mutateur SOS démontré [4, 5]. Activités ADN polymérase SOS error-prone détectées in vivo et une identifiée [5].

(2) Réplication in vitro de l'ADN irradié aux UV : étendue, fidélité et **idling de la polymérase**. Rôle de l'édition par l'exonucléase dans la mutagenèse induite par les dommages aux ADN définis [5].

(3) Identification et purification d'un nouveau type d'enzyme ubiquitaire de réparation de l'ADN : **l'endonucléase III** [6]. La plus multivalente des enzymes « simples » de réparation ; reconnaissance d'une vingtaine de lésions différentes, surtout celles provoquées par les radicaux libres.

(4) Bases moléculaires de la **sélection des nucléotides** par les ADN polymérase impliquant l'échange de PPI.

(5) Découverte de la **réparation des mésappariements** dirigée par la méthylation en tant que mécanisme de correction des erreurs. Le mécanisme moléculaire, la spécificité et les structures ont été élucidés. Les gènes clés MutS,L,H de *E. coli* sont identifiés et mappés [8-12].

(6) Implication des deux systèmes de réparation des mésappariements dans la **conversion génique**. La nature de l'effet

marqueur est proposée : « *up* » (hyper-recombinaison) par *SPMR* (*Short-Patch Mismatch Repair*) et effet « *down* » (anti-recombinaison) par *LPMR* (*Long-Patch Mismatch Repair*) [8-12].

(7) Une approche précoce pour définir et étudier le rôle des réarrangements chromosomiques conduisant à **l'homozygosie ou l'hémizygosie des mutations récessives impliquées dans la cancérogenèse** [7].

(8) Les bases moléculaires de la **fidélité de la recombinaison génétique**. Le système MutSLUH de réparation par longue excision/resynthèse empêche la recombinaison entre des ADN partiellement homologues ; **la recombinaison intergénérique** *Salmonella*/*Escherichia* est très élevée chez les mutants Mut ainsi que les *crossing overs* intragénomiques entre les répétitions (remaniements chromosomiques). La structure physique des recombinants inter-espèces (*Salmonella*/*Escherichia*) est déterminée. Le **système MutSLUH est la barrière génétique** entre les espèces proches [13-15].

(9) Le **LPMR** a été identifié et caractérisé in vitro **dans les extraits des œufs de Xénope** [16]. Le mécanisme de la discrimination des brins implique les discontinuités des brins (et non pas la méthylation) qui agissent en tant que signaux (plutôt que les bouts libres pour l'excision/resynthèse).

(10) Une théorie sur le mécanisme moléculaire de la spéciation par mutagenèse neutre et de **la stabilité chromosomique** impliquant le polymorphisme de séquences porté par les séquences répétées dispersées [13, 15, 20].

(11) Une théorie de **l'évolution de la structure des gènes et des chromosomes des eucaryotes** ; mécanisme moléculaire de l'évolution neutre. Une proposition, basée sur une analyse originale des séquences génomiques des mammifères, est qu'il existe un processus dans la lignée germinale qui cible la méthylation et la mutagenèse (CpG vers TpG) sur les séquences dupliquées plus longues que 0,3 kb. Ce processus, apparenté à MIP et RIP chez les champignons filamenteux, rendrait les éléments mobiles inertes fonctionnellement et pour la recombinaison. La structure fragmentée des gènes en exons plus courts que 0,3 kb servirait à empêcher les interactions homologues (recombinaison et inactivation par méthylation) entre les gènes et leurs rétroseudogènes (Krickler *et al.*, *PNAS*, 1992, 89 : 1075-1079).

(12) **L'editing de la recombinaison est reproduit in vitro** : les protéines MutS et MutL inhibent complètement l'échange des brins (catalysé par la protéine RecA) entre les ADN divergés de 3 %, sans avoir affecté l'échange entre les séquences identiques (Worth *et al.*, *PNAS*, 1994, 91 : 3238-3241).

(13) Clonage, séquençage et expression des **gènes MSH2 amphibiens et murins** homologues aux gènes MutS bactériens. Le gène MSH2 humain est impliqué dans la prédisposition héréditaire aux cancers (HNPCC ou maladie de Lynch) [17].

(14) Découverte de la **régulation positive de la recombinaison interspécifique** : la **réponse SOS** est induite par la conjugaison interspécifique

Salmonella/*Escherichia* avec, comme conséquence, une augmentation de la recombinaison de 10 à 100 fois. Cette stimulation de la recombinaison interspécifique est due à la surproduction de la protéine RecA. Par l'inactivation du contrôle négatif (mutation MutS) et l'activation du contrôle positif (système SOS induit), la barrière génétique entre *Escherichia* et *Salmonella* (facteur 10^5 de la recombinaison) est complètement éliminée [15].

(15) **La carence induit la réponse SOS** chez les bactéries. Les mêmes mutations RecA et LexA empêchent l'induction SOS en état de carence et la mutagenèse « adaptative » ou « dirigée » (Taddei *et al.*, *PNAS*, 1996, 96 : 11736-11740).

(16) Les systèmes de réparation des mésappariements et SOS agissent comme un couple homéostatique (antagoniste) pour **la régulation fine de la variabilité génétique** : le premier conserve les séquences génétiques constitutivement, le second les diversifie d'une façon inducible (réponse au stress) [15].

(17) Mise au point des **méthodes de détection des mutations** individuelles et polymorphismes génomiques à l'aide des protéines MutS et Msh qui se lient aux mésappariements (Wagner *et al.*, 1995, *Nucleic. Acids. Res.* 23 : 3944-3948).

(18) Détermination de la relation quantitative entre le degré de la divergence génomique et la recombinaison entre les espèces d'entérobactéries ; création des barrières génétiques par surexpression des protéines MutS et MutL [19].

(19) Une analyse théorique du **rôle des mutateurs dans l'évolution adaptative** chez les bactéries [22] et une analyse expérimentale des mutateurs dans les isolats naturels des bactéries commensales et pathogènes [21].

(20) La découverte du rôle d'oxydation des guanines (8-oxo-G) dans **les erreurs de la réplication et de la transcription** chez *Escherichia coli* et le rôle de la protéine ubiquitaire MutT dans l'hydrolyse sélective de 8-oxo-dGTP et 8-oxo-rGTP. L'augmentation des taux d'erreurs dans la biosynthèse des protéines et leur oxydation (carbonylation) renforce la théorie synthétique du vieillissement via l'augmentation des erreurs de biosynthèse et de l'oxydation [18].

(21) **Première spéciation expérimentale** des bactéries en temps réel (dix ans) à partir d'un clone ancestral. L'hypothèse de la spéciation par accumulation des mutations silencieuses pendant une activité mutatrice (émergée spontanément) est confirmée expérimentalement, ainsi que le rôle-clé du système de réparation des mésappariements des bases. Le mécanisme moléculaire de la barrière génétique entre les espèces bactériennes a été élaboré [20].

(22) Une étude par la phylogénie moléculaire (« archéologie génomique ») des isolats naturels d'*Escherichia coli* montre que leurs gènes dans le système de réparation des mésappariements (SRM) de bases sont hautement mosaïques à cause des **transferts horizontaux** fréquents entre les différentes lignées phylogénétiques. Cela présente une évidence des pertes et réacquisitions des fonctions SRM dans le passé évolutif des bactéries, donc d'une alternance entre les états mutateur et non-mutateur par une « promiscuité génétique » [24].

(23) L'avantage d'être mutateur pendant l'adaptation et non-mutateur après l'adaptation a été démontré par une étude de la **colonisation expérimentale** des souris axéniques par les bactéries *E. coli* [23].

(24) Si M. Radman a postulé l'existence des polymérases « mutatrices » induites

en 1974, leur identification a été faite en 1999. Chez *E. coli*, au moins trois **SOS polymérasés**, dont polB, sont rapidement identifiées chez la levure et chez l'homme (par d'autres). Le génome humain montre au moins 9 SOS polymérasés. Leur origine évolutive, leur mécanisme et leur implication dans la cancérogenèse humaine sont postulés. La découverte des multiples SOS polymérasés est l'un des événements scientifiques de la décennie pour le domaine de la toxicologie génétique et de la cancérogenèse [25] (Freidberg, Wagner, Radman, 2002, *Science*, 296 : 1627-1630). ●



Publications majeures

1. RADMAN M. Target size of DNA in ultraviolet irradiation. *Nature New Biology*, 1971 ; 230 : 277-278.

2. GEORGE J, DEVORET R and RADMAN M. Indirect ultraviolet reactivation of phage lambda. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974 ; 71 : 144-147.

3. RADMAN M. Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in *E. coli*: SOS repair hypothesis. In: Prakash L, Sherman F, Miller MW, Lawrence CW and Taber HW, eds. (6th Rochester Conf. on Environmental Toxicity, 1973, "Molecular and environmental aspects of mutagenesis") C.C. Thomas Publ., Springfield, Illinois: 1974 ; p. 128-142.

4. CAILLET-FAUQUET P, DEFAIS M and RADMAN M. Molecular mechanisms of induced mutagenesis. Replication in vivo of bacteriophage λ single-stranded, ultraviolet light-irradiated DNA in intact and irradiated host cells. *J. Mol. Biol.*, 1977 ; 177 : 95-112.

5. VILLANI G, BOITEUX S and RADMAN M. Mechanism of ultraviolet induced mutagenesis: extent and fidelity of in vitro DNA synthesis on irradiated templates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978 ; 75 : 3037-3041.

6. RADMAN M. An endonuclease from *E. coli* that introduces single polynucleotide chain scissions in ultraviolet-

irradiated DNA. *J. Biol. Chem.*, 1976 ; 251 : 1438-1445.

7. KINSELLA AR and RADMAN M. Tumor promoter induces sister chromatid exchanges: relevance to mechanisms of carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978.

8. GLICKMAN BW and RADMAN M. *E. coli* mutator mutants deficient in methylation-instructed DNA mismatch correction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980 ; 77 : 1063-1067.

9. DOHET C, WAGNER R. and RADMAN M. Repair of defined single base pair mismatches in *E. coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985 ; 82 : 503-505.

10. DOHET C, WAGNER R and RADMAN M. Methyl-directed repair of frameshift mutations in heteroduplex DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986 ; 83 : 3395-3397.

11. JONES M, WAGNER R and RADMAN M. Mismatch repair of deaminated 5-methyl-cytosine. *J. Mol. Biol.*, 1987 ; 194 : 155-159.

12. JONES M, WAGNER R. and RADMAN M. Mismatch repair and recombination in *E. coli*. *Cell*, 1987 ; 50 : 621-626.

13. RAYSSIGUIER C, THALER DS and RADMAN M. The barrier to recombination between *Escherichia coli* and

Salmonella typhimurium is disrupted in mismatch-repair mutants. *Nature*, 1989 ; 342 : 396-401.

14. PETIT MA, DIMPFL J, RADMAN M and ECHOLS H. Control of chromosomal rearrangements in *E. coli* by the mismatch repair system. *Genetics*, 1991 ; 129 : 327-332.

15. MATIC I, RAYSSIGUIER C and RADMAN M. Interspecies gene exchange in bacteria: The role of SOS and mismatch repair systems in evolution of species. *Cell*, 1995 ; 80 : 507-515.

16. BROOKS P, DOHET C, ALMOUZNI G, MECHALI M and RADMAN M. Mismatch repair involving localised DNA synthesis in *Xenopus* egg extracts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989 ; 86 : 4425-4429.

17. De WIND N, DEKKER M, BERNIS A, RADMAN M and te RIELE H. Inactivation of the mouse Msh2 gene results in mismatch repair deficiency, methylation tolerance, hyperrecombination and predisposition to cancer. *Cell*, 1995 ; 82 : 321-330.

18. TADDEI F, HAYAKAWA H, BOUTON MF, CIRINESI AM, MATIC I, SEKIGUCHI M and RADMAN M. Transcriptional errors caused by oxidative damage are counteracted by MutT protein. *Science*, 1997 ; 278 : 128-130.

19. VULIC M, DIONISIO F, TADDEI F and RADMAN M. Molecular keys to bacterial speciation: DNA polymorphism and the control of genetic barriers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997 ; 94 : 9763-9767.

20. VULIC M, LENSKE RE and RADMAN M. Mutation, recombination and incipient speciation of bacteria in the laboratory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999 ; 96 : 7348-7351.

21. MATIC I, RADMAN M, TADDEI F, PICARD B, DOIT C, BINGEN E, DENAMUR E and ELION J. High polymorphism of mutation rates in commensal and pathogenic *E. coli* natural isolates. *Science*, 1997 ; 277 : 1833-1834.

22. TADDEI F, RADMAN M, MAYNARD-SMITH J, TOUPANCE B, GOUYON PH and GODELLE B. Role of mutator alleles in adaptive evolution. *Nature*, 1997 ; 387 : 700-702.

23. GIRAUD A, MATIC I, TENAILLON O, CLARA A, RADMAN M, FONS M and TADDEI F. Costs and benefits of high mutation rates: adaptive evolution of bacteria in the mouse Gut. *Science*, 2001 ; 291 : 2606-2608.

24. DENAMUR E, LECOINTRE G, DARLU P, ACQUAVIVA C, SAYADA C, SUNJEVARIC I, ROTHSTEIN R, ELION J, TADDEI F, RADMAN M and MATIC I. Evolutionary implications of the frequent horizontal transfer of mismatch repair genes. *Cell*, 2000 ; 103 : 711-721.

25. BJEDOV I, TENAILLON O, GERARD B, SOUZA V, DENAMUR E, RADMAN M, TADDEI F and MATIC I. Stress-induced mutagenesis in bacteria. *Science*, in press.

Distinctions et prix

1978 • Membre de l'European Molecular Biology Organization (EMBO).

1979 • Prix Antoine-Lacassagne de la Ligue nationale française contre le cancer, pour la découverte du système mutagène SOS chez les bactéries.

1986 • Médaille de la faculté de médecine de l'université de Tokyo.

1990 • Eurêka d'Or de l'Innovation, FR3 et Anvar.

1991 • Honorary Lecturer de la Fédération européenne des sociétés de biochimie (FEBS).

1992 • Médaille d'Honneur de la Société pour l'encouragement aux progrès.

• Grand Prix Charles-Léopold-Meyer de l'académie des Sciences, pour sa découverte du système de correction des erreurs génétiques, *Mismatch Repair*.

• Membre de l'académie croate des Sciences et des Arts.

1998 • Médaille Spiridion Brusina à l'occasion du 100^e anniversaire de la Société croate des naturalistes.

• Grand Prix Léopold-Griffuel de l'Association pour la recherche contre le cancer, pour ses contributions à la recherche des mécanismes de réparation de l'ADN.

• Membre de l'académie Europaea.

2000 • Grand Prix Richard-Lounsbery de l'académie des Sciences (France) et de la National Academy of Sciences (États-Unis), pour les « contributions conceptuelles et expérimentales dans la compréhension des mécanismes de la réparation de l'ADN, mutagenèse, cancer et évolution moléculaire ».

• Science Award 2000 de la US Environmental Mutagen Society pour « les contributions fondamentales à la compréhension des conséquences profondes de la mutation et la recombinaison dans les réponses globales génomiques, réparation de l'ADN, cancer et évolution ».

• Membre de l'Institut de France - académie des Sciences. ●

L'Inserm est le seul organisme public français
entièrement dédié à la recherche biologique,
médicale et en santé des populations.

Ses chercheurs ont pour vocation l'étude
de toutes les maladies humaines,
des plus fréquentes aux plus rares.

Depuis l'année 2000, l'Institut a souhaité
célébrer l'un d'entre eux en créant
le Grand Prix Inserm de la recherche médicale.

Délivré chaque année, ce prix rend hommage
à un acteur de la recherche scientifique française
dont les travaux ont permis des progrès remarquables
dans la connaissance de la physiologie humaine,
en thérapeutique et, plus largement,
dans le domaine de la santé.

Les lauréats du Grand Prix Inserm
sont sélectionnés par la direction générale de l'Inserm.

○
2002 Monique Capron
pour ses travaux dans les domaines
de l'immunoparasitologie et l'allergologie

2001 Yves Agid
pour ses travaux sur les mécanismes
et les conséquences du phénomène
de la neurodégénérescence

2000 Arnold Munich
pour ses travaux sur les maladies
génétiques de l'enfant

Département de l'information scientifique
et de la communication
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13

Tél. 01 44 23 60 70
Fax 01 44 23 60 68

<http://www.inserm.fr>

Inserm