



Miroslav Radman

Élu Membre 15 octobre 2002 dans la section Biologie moléculaire et cellulaire, génomique

Miroslav Radman, né en 1944, docteur ès sciences (1969), a été professeur à l'université libre de Bruxelles (1973-1983). Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS) à l'Institut Jacques Monod de 1983 à 1998, il est professeur de biologie cellulaire à l'université Paris 5 et directeur de l'unité "Génétique moléculaire, évolutive et médicale" de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Miroslav Radman a consacré ses travaux à la réparation de l'ADN, à ses mécanismes moléculaires et à son rôle dans l'apparition des cancers et dans l'évolution des espèces.

Miroslav Radman a proposé une hypothèse originale selon laquelle les mutations sont liées à une réponse globale de la cellule aux chocs génotoxiques, la réponse SOS. Il a mis en évidence chez les bactéries le premier "regulon" génétique complexe impliquant un contrôle coordonné des multiples fonctions cellulaires métaboliquement indépendantes et a démontré que la genèse des mutations est un processus cellulaire génétiquement contrôlé. Il a postulé l'existence de "polymérases SOS" inductibles par le stress cellulaire, capables de copier les nucléotides chimiquement altérés, rendant possible la survie cellulaire accompagnée de mutations susceptibles de permettre une évolution adaptative au sein des populations bactériennes. La découverte, en 1999, de ces "polymérases SOS", nouvelles enzymes de réplication spécialisées pour l'ADN lésé, a confirmé ces hypothèses. Plusieurs classes de ces enzymes sont maintenant connues, chez les levures, les bactéries et les mammifères. Deux polymérases SOS humaines, homologues de la RAD30 découverte chez la levure par Radman et Friedberg, s'avèrent de grande importance en pathologie humaine.

Après avoir participé à la mise en évidence du système de réparation des mésappariements des bases (SRM) qui corrige les erreurs de réplication par la rectification du brin copie d'après le brin matrice, Miroslav Radman a contribué à montrer son rôle clé chez un mutant de souris qui développe précocement une multitude de cancers, soulignant la relation directe entre les mutations et le cancer.

La mise en évidence du mécanisme moléculaire de la spéciation est la découverte la plus spectaculaire de Miroslav Radman. Il a démontré que le SRM empêche la recombinaison entre chromosomes (ou séquences chromosomiques) similaires et assure à la fois la stabilité des génomes portant les séquences répétées et

l'établissement des barrières génétiques entre les espèces proches. L'inactivation de ces barrières chez les bactéries et chez les levures fournit une méthodologie puissante dans le domaine de la biotechnologie évolutive, source de nouvelles activités biosynthétiques.

Miroslav Radman est également l'auteur de découvertes qui contribuent à la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'évolution des bactéries pathogènes.

Mots clés : réparation de l'ADN, mutagenèse, cancérogenèse, évolution

Prix et distinctions

Membre de l'EMBO (1978)

Prix Antoine Lacassagne de la Ligue nationale française contre le cancer (1979)

Médaille de la Faculté de médecine de l'Université de Tokyo (1986)

Eurêka d'Or de l'Innovation (1990)

Médaille d'Honneur de la Société pour l'Encouragement aux Progrès (1992)

Grand Prix Charles Léopold Mayer de l'Académie des sciences (1992)

Membre de l'Académie croate des Sciences et des Arts (1992)

Membre de l'American Association for the Advancement of Science (1992)

Membre de la New York Academy of Sciences (1993)

Médaille Spiridon Brusina (Croatie, 1998)

Grand Prix Léopold Griffuel de l'Association de recherche contre le cancer (1998)

Membre de l'Academia Europeae (1998)

Grand Prix Richard Lounsbery de l'Académie des sciences et de la National Academy of Sciences (2000)

Science Award 2000 de la US Environmental Mutagen Society (2000)

Grand prix Inserm de la recherche médicale (2003)

Publications les plus représentatives

RADMAN M.

Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in E. coli : SOS repair hypothesis

In "Molecular and environmental aspects of mutagenesis", eds. L. PRAKASH, F. SHERMAN, M.W. MILLER, C.W. LAWRENCE and H.W. TABER (6th Rochester Conf. on Environmental Toxicity, 1973) C.C. Thomas Publ., Springfield, Illinois (1974) 128-142

CAILLET-FAUQUET P., DEFAIS M., RADMAN M.

Molecular mechanisms of induced mutagenesis. Replication in vivo of bacteriophage ϕ X174 single-stranded, ultraviolet light-irradiated DNA in intact and irradiated host cells

J. Mol. Biol. (1977) 117, 95-112

KINSELLA, A.R., RADMAN, M.

Tumor promoter induces sister chromatid exchanges : relevance to mechanisms of carcinogenesis

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1978) 75, 6149-6153

- GLICKMAN B.W., RADMAN M.
E. coli mutator mutants deficient in methylation instructed DNA mismatch correction
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 1063-1067
- DOHET C., WAGNER R., RADMAN M.
Methyl-directed repair of frameshift mutations in heteroduplex DNA
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1986) 83, 3395-3397
- FAZAKERLEY, G.V., QUIGNARD, E., WOISARD, A., GUSCHLBAUER, W., van DER MAREL, G.A., van BOOM, J.H., JONES, M., RADMAN, M.
Structures of mismatched base pairs in DNA and their recognition by the Escherichia coli mismatch repair system
EMBO J. (1986) 5, 3697-3703
- JONES, M., WAGNER, R., RADMAN, M.
Mismatch repair and recombination in E. coli
Cell (1987) 50, 621-626
- RAYSSIGUIER C., THALER D.S., RADMAN M.
The barrier to recombination between Escherichia coli and Salmonella typhimurium is disrupted in mismatch-repair mutants
Nature (1989) 342, 396-401
- MATIC I., RAYSSIGUIER C., RADMAN M.
Interspecies gene exchange in bacteria: The role of SOS and mismatch repair systems in evolution of species
Cell (1995) 80, 507-515
- de WIND N., DEKKER M., BERNIS A., RADMAN M., te RIELE, H.
Inactivation of the mouse Msh2 gene results in mismatch repair deficiency, methylation tolerance, hyperrecombination and predisposition to cancer
Cell (1995) 8, 321-330
- VULIC, M., DIONISIO, F., TADDEI, F., RADMAN, M.
Molecular keys to bacterial speciation: DNA polymorphism and the control of genetic barriers
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997) 94: 9763-9767
- MATIC, I., RADMAN, M., TADDEI, F., PICARD, B., DOIT, C., BINGEN, E., DENAMUR, E., ELION, J.
High polymorphism of mutation rates in commensal and pathogenic E. coli natural isolates
Science (1997) 277, 1833-1834
- TADDEI F., HAYAKAWA H., BOUTON M.F., CIRINESI A.M., MATIC I., SEKIGUCHI M., RADMAN M.
Transcriptional errors caused by oxidative damage are counteracted by MutT protein
Science (1997) 278, 128-130
- 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
- DENAMUR E., LECOINTRE G., DARLU P., ACQUAVIVA C., SAYADA C., SUNJEVARIC I., ROTHSTEIN R., ELION J., TADDEI F., RADMAN M., MATIC I.
Evolutionary implications of the frequent horizontal transfer of mismatch repair genes
Cell (2000) 103: 711-721

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

FRIEDBERG, E.C., WAGNER, R., RADMAN, M.
Specialized DNA polymerases, cellular survival and the genesis of mutations
Science (2002) 296, 1627-1630

Le 15 mai 2003