

Le parcours étonnant d'une femme d'exception

Une jeune femme blonde avec une queue de cheval, assise devant une paille. C'est la première image que j'ai gardée d'Agnes. C'était à la fin de 1960 ou bien au tout début de 1961, lorsque je suis venu à l'Institut Pasteur pour un premier entretien avec Jacques Monod. Le 1^{er} mars 1963, lorsque j'ai commencé à travailler dans le service de celui-ci, il m'a aussitôt mis entre les mains d'Agnes, chargée de m'apprendre la biochimie.

Mes souvenirs de cette époque sont très nombreux, mais je n'en citerai que deux.

Le premier travail qui m'a été assigné par Jacques Monod a été de participer, avec Agnes, à l'étude d'une enzyme. Cela impliquait la purification de celle-ci, un processus assez long, à l'issue duquel la protéine purifiée était placée dans un sac à dialyse, lequel était ensuite placé dans un grand volume d'une solution permettant sa bonne conservation. Un sac à dialyse est un tube souple fait d'une membrane semi-perméable, ressemblant à du papier cellophane, que l'on ferme à un bout avant d'y introduire la solution de protéine à l'autre bout que l'on referme ensuite. Pour aider Agnes dans ce processus, je fus chargé de tenir le sac à dialyse tandis qu'elle le remplissait de la solution de protéine. Lorsque le sac fut plein...il m'échappa des mains et la solution de protéine purifiée se trouva répandue sur le carrelage. Vous imaginez mon désarroi. Mais Agnes, sans un mot de reproche, ne se laissa pas démonter et, avec une pipette, aspira sur le sol tout ce qu'elle put de la solution, qui put être utilisée pour les expériences. Cet épisode illustre, à mon avis, l'esprit de débrouillardise dont elle avait du faire preuve lors de sa vie antérieure en Hongrie. Dans cet extrait d'une interview donnée en 2012 à France –Culture, elle donne elle-même un exemple de cette débrouillardise. (5 Extrait sonore 1)

Le deuxième souvenir, un peu plus tardif, illustre son intérêt pour les applications de la recherche. Jacques Monod, devenu en 1971 directeur de l'Institut Pasteur, avait été contacté par un industriel produisant des fromages et yaourts. Le problème était de diminuer la pollution des rivières résultant du rejet dans celles-ci du lactosérum, c'est-à-dire ce qui reste du lait lorsqu'on en a extrait la crème et la caséine constituants essentiels du fromage. Le lactosérum est une solution concentrée de lactose, qu'il s'agissait donc d'éliminer. Pour cela, l'idéal était de trouver un microorganisme consommant la quasi-totalité de ce lactose. Je fus chargé de la recherche de la souche miracle, et Agnes des aspects biochimiques

du projet. Alors que ma recherche de la souche miracle était encore restée infructueuse, Agnes découvrit un lundi matin que le lactosérum qu'elle avait conservé au frigidaire pendant le week-end était contaminé. Au lieu de jeter le contenu de la fiole, elle isola le contaminant et BINGO, c'était une bactérie capable de consommer la quasi-totalité du lactose présent dans le lactosérum. À cette souche de bactérie elle donna un nom très scientifique : ce fut la souche BCL pour « Bête Contaminant le Lactosérum ». Cette souche fit ensuite l'objet d'études poussées de l'industriel, qui en cultiva des tonnes dans d'immenses fermenteurs. Cependant, malheureusement, pour des raisons qui seraient trop longues à expliquer, cette souche n'a finalement pas été retenue.

C'est donc en 1963 que j'ai vraiment fait connaissance avec Agnes, il y a 56 ans. Je suis toujours resté très proche d'elle.

Son pays d'origine ? Si on le lui demandait, elle répondait « Transylvanie ». Un pays qui n'existe pas. Une région, qui a été successivement incluse dans divers pays Hongrie, Roumanie ou Allemagne. De ces trois pays, elle connaissait la langue, en plus de l'anglais et du français, qu'elle parlait avec un léger accent, trahissant son origine. De la Transylvanie voici ce qu'elle disait, lors de la même interview (8 extrait sonore 2). Sur sa jeunesse dans cette région, en Roumanie, en Hongrie, et des liens qu'elle y a conservés nous aurons plusieurs témoignages. Ceux de Judith Elkan Hervé, Pal Venetianer, Eva Kondorosi et Janina Kulka. Ces témoins nous rappelleront la jeunesse d'Agnes, ses débuts comme scientifique, son engagement qui faillit lui coûter la vie contre la dictature communiste et la manière rocambolesque dont elle a pu, grâce à Jacques Monod, s'échapper de son pays pour rejoindre la France. Sur ce qu'elle a vécu en Hongrie, voici un nouvel extrait de l'interview (9 extrait sonore 3).

Lorsqu'elle arrive à Paris, Monod est alors investi à fond dans l'étude de la régulation de l'expression des gènes chez les bactéries. François Jacob et lui-même, travaillant sur les gènes impliqués dans le métabolisme du lactose chez *Escherichia coli* étaient parvenus à ce que l'on a appelé le modèle de l'opéron. François Gros vous racontera comment Agnes fut chargée de la purification du répresseur, cette molécule censée empêcher l'expression des gènes de l'opéron lactose lorsque ce sucre, le lactose, est absent du milieu.

Agnes fut ensuite chargée de s'associer à François Jacob pour tenter de vérifier une autre prédiction du modèle de l'opéron. Selon celui-ci, la régulation de l'expression d'un opéron s'exerce au niveau de l'opérateur, lieu de fixation du

répresseur. Si tel était le cas, en ajoutant le début d'un opéron, avec son opérateur, à un deuxième opéron, celui-ci devrait être soumis à la régulation s'exerçant sur le premier. C'est cette expérience que va rappeler Jon Beckwith, qui montrera en outre comment cette expérience initiale a donné naissance à la technique de fusion d'opérons et de gènes, qui a été d'une très grande utilité en biologie moléculaire.

Une troisième étape dans l'étude par Agnes de l'opéron lactose a concerné le produit du premier gène de cet opéron, nommé *lacZ*, la β -galactosidase. Une observation inattendue avait été que, si l'on introduisait dans une même bactérie des gènes inactivés par des mutations différentes, il arrivait que l'on obtienne de l'enzyme active. Il s'agissait de ce que l'on appelait une *complémentation intracistronique*. Michel Goldberg décrira le travail remarquable effectué par Agnes sur ce sujet et montrera comment celui-ci a notamment débouché sur une technique très utilisée aujourd'hui dans le clonage de gènes.

Lorsque j'arrivai au laboratoire, Jacques Monod commençait à s'intéresser à la régulation de l'activité des enzymes. En effet, l'activité de nombreuses enzymes est modulée, c'est-à-dire activée ou inhibée, en fonction des besoins de la cellule. Dans la mesure où l'activateur ou l'inhibiteur n'a en général aucune ressemblance avec le substrat de l'enzyme, Monod a postulé qu'il devait se fixer sur l'enzyme en un site différent de celui du substrat et induire un changement de conformation dans l'enzyme de manière, selon les cas, à l'activer ou l'inhiber. C'est le concept de l'allostérie. Un des élèves de Jacques Monod, Jean-Pierre Changeux, a joué un rôle majeur dans la vérification expérimentale de ce concept, appliqué à une enzyme bactérienne. Agnes, de son côté, avec ma très modeste participation, mais surtout celle de Henri Buc et Michel Goldberg, a également contribué à démontrer la validité de ce concept dans le cas de la phosphorylase b du muscle de lapin, précisément cette enzyme dont j'avais en partie gâché une préparation en lâchant un sac à dialyse....

L'année 1968 vit un tournant important dans la carrière d'Agnes. C'est l'année où elle découvrit, en même temps qu'un chercheur américain, que l'AMP cyclique (cAMP), une molécule connue pour jouer un rôle important dans la régulation du métabolisme des cellules eucaryotes, c'est à dire animales ou végétales, jouait également un rôle dans les cellules bactériennes. Cette molécule s'est révélée activer l'expression de certains gènes, comme, notamment celle de l'opéron lactose chez *Escherichia coli*. Cette découverte allait être à l'origine de nombreux travaux, dont une cinquantaine signés par Agnes, et lui permettre de s'affirmer comme chercheuse indépendante, créant progressivement une équipe autour

d'elle. Antoine Danchin, qui a collaboré avec elle sur ce sujet, en rappellera quelques aspects. Ils concerneront notamment la protéine récepteur du cAMP, la protéine CAP, ainsi que l'enzyme synthétisant le cAMP, l'adénylate cyclase, à laquelle Antoine Danchin s'est plus particulièrement intéressé.

À partir de 1984, Agnes s'est intéressée à une autre adénylate-cyclase une toxine secrétée par l'agent de la coqueluche, *Bordetella pertussis*. Un travail qu'elle a poursuivi jusqu'à sa retraite en 1995, notamment avec son élève Daniel Ladant, lequel nous en parlera.

Mais Agnes ne s'est pas contentée d'effectuer une recherche de grande qualité durant toute sa carrière. Elle s'est également passionnée pour les applications de la recherche. J'en ai donné un exemple amusant au début de cette présentation avec le petit travail sur le lactosérum. En fait, elle s'est impliquée directement dans d'autres projets, avec beaucoup plus de succès qu'avec le lactosérum, mais surtout, lorsqu'elle en a été chargée par le directeur de l'IP, d'abord par Raymond Dedonder puis moi-même, elle a encouragé plusieurs projets de recherche appliquée et c'est ce que rappelleront, Daniel Louvard, Simon Wain-Hobson, Agnes Labigne et Gérard Orth.

Un autre domaine où Agnes s'est illustrée a été l'enseignement, ce qui sera évoqué par Philippe Sansonetti. Enseignement lors de très nombreux cours, donnés soit à l'Institut Pasteur, soit à l'étranger, notamment en Grèce, au Brésil, et en Inde et enseignement dans son laboratoire. Plus généralement, elle a eu constamment le souci d'apporter son soutien aux jeunes chercheurs prometteurs. Après le décès de Jacques Monod elle a notamment animé, pendant quarante ans, une fondation décernant chaque année à des jeunes chercheurs des prix Jacques Monod.

Jacques Monod, celui qui l'avait « exfiltrée » de Hongrie et auquel elle a manifesté une profonde admiration durant toute sa vie. Son décès prématuré lui a causé une profonde douleur, que j'ai pu mesurer lorsque j'ai veillé auprès d'elle la dépouille de notre maître. Au-delà de l'animation de la Fondation que je viens de nommer, elle a fait des efforts constants pour garder vivante sa mémoire. Et voici ce qu'elle a pu dire de Jacques Monod (16 extrait sonore 4). La petite-fille de Jacques Monod, Claire Monod, vous dira comment elle a ressenti cet attachement d'Agnes pour « Jacques » et la relation étroite qu'elle a conservée, jusqu'à la fin, avec Agnes.

Outre Jacques Monod, l'autre grand homme du laboratoire qui a eu une influence profonde sur Agnes, comme sur moi, d'ailleurs, a été François Jacob. Voici son

témoignage sur François Jacob (18 extrait sonore 5). La fille de François Jacob, Odile Jacob, Présidente de la célèbre maison d'édition qui porte son nom, vous dira comment elle a vécu sa relation avec Agnes.

Le programme de cette journée mêle des exposés scientifiques à des présentations plus personnelles visant à éclairer la personnalité très riche d'Agnes. Les présentations seront entremêlées de témoignages brefs de personnes qui l'ont côtoyée à divers titres. Parmi elles, Eddy Fisher, lauréat du prix Nobel, qui est resté jusqu'à la fin très proche d'elle, malgré son éloignement, vu qu'il réside à Seattle. Ne pouvant plus se déplacer, il a 99 ans, il nous a envoyé un message. Agnes a connu tous les grands noms de la biologie moléculaire qu'elle tutoyait et appelait par leur prénom. Eddy Fisher est l'un des très rares qui soient encore de ce monde.

Nous avons été quelques-uns à souhaiter rappeler la mémoire cette femme d'exception qui nous a quittés en février dernier. Une femme qui a contribué à l'émergence de la biologie moléculaire, cette discipline qui a ensuite irrigué l'ensemble des sciences du vivant. Une femme dont la curiosité scientifique a perduré jusqu'à son dernier souffle. Qui a montré son courage en de multiples occasions, depuis sa lutte contre l'oppression en Hongrie dans sa jeunesse jusqu'à sa force d'âme dans les dernières années de vie lorsqu'elle souffrait de multiples maux. Qui n'a cessé de penser aux autres, à l'Institut Pasteur, à la science, sans se mettre en avant. À celle qui fut pendant un demi-siècle mon amie (20).

Puisse cette journée lui rendre l'hommage qu'elle mérite.