

Chimie

Trois pionniers de la réparation de l'ADN

Tomas Lindahl, Paul Modrich et Aziz Sancar ont été récompensés pour la description de trois mécanismes moléculaires clés mis en œuvre dans la cellule pour réparer l'ADN.

L'ADN, qui porte une bonne part du code génétique d'une cellule, n'est pas aussi stable qu'on pourrait le penser. Que ce soit de façon spontanée, sous l'effet d'une perturbation (rayonnement ultraviolet, radicaux libres...) ou durant la réplication de l'ADN lors de la division cellulaire, il s'y produit des mutations en permanence. En général, la cellule corrige ces erreurs et elles passent inaperçues. Les trois lauréats – Tomas Lindahl, de l'institut Francis Crick et du laboratoire Clare Hall, au Royaume-Uni, Paul Modrich, de l'institut médical Howard Hughes et de l'école de médecine de l'université Duke, aux États-Unis, et

visible la relançait. Il existait donc un mécanisme qui, activé par la lumière, réparait les cellules endommagées.

Les biologistes ont peu à peu compris que tout se passait au niveau de l'ADN – les dégâts dus aux ultraviolets et les réparations photo-activées – et que la lumière réparatrice devait modifier l'ADN en activant une réaction enzymatique. Dans les années 1960, notamment, on perçoit que les réparations se font par suppression des constituants endommagés de l'ADN – on les nommera plus tard réparations par excision de nucléotides.

En 1966, chez la bactérie, trois gènes sont identifiés qui,

Entre-temps, au début des années 1970, Tomas Lindahl a ajouté une pierre à l'édifice. Il a montré que même sans ultraviolets, même sans agression extérieure, l'ADN n'est pas stable et se modifie. Spontanément, diverses réactions peuvent s'y produire : oxydation, méthylation, désamination... Ces réactions perturbent les constituants de l'ADN – les nucléotides et, plus spécifiquement, les bases A, T, G, C qui en forment le noyau dur et les distinguent les uns des autres –, ce qui augmente le risque de mutation. Tomas Lindahl a même identifié un mécanisme fréquent dans les cellules, qui conduit d'une de ces réactions à

le mécanisme chez la bactérie, puis dans les cellules humaines. Celui-ci ressemble à une chaîne de production : une enzyme détecte une base endommagée et désentortille l'ADN à cet endroit, ce qui éjecte la base. Une autre enzyme coupe l'ADN à l'endroit mutilé, et une troisième vient nettoyer le trou et le combler. Une quatrième signale l'assemblage et aide la troisième à quitter les lieux.

Parallèlement, au cours des années 1970, les biologistes comprennent aussi que même pendant la réplication de l'ADN, lors de la division cellulaire, des erreurs de copie se produisent et sont corrigées, par un mécanisme que l'on nomme réparation de mésappariements. Paul Modrich explicite le mécanisme dans les années 1980 grâce à un test *in vitro*, hors des cellules, qu'il a mis au point.

La machinerie comporte elle aussi plusieurs enzymes : l'une d'elles repère l'erreur sur l'ADN et s'y lie, une autre lui indique sur quel brin d'ADN se trouve le problème (lorsqu'il se réplique, l'ADN forme deux brins enlacés – le brin répliqué et sa réplique –, et seule la réplique porte l'erreur), d'autres encore coupent le brin, l'écartent et le « réécrivent » correctement...

Toutes ces découvertes faites chez les bactéries ont depuis eu leurs pendantes dans les cellules de mammifères. Elles ont mis en évidence la multiplicité des mécanismes en œuvre dans les cellules pour réparer l'ADN et ont notamment permis de mieux comprendre le lien entre plusieurs maladies, telles que certaines formes héréditaires de cancer colorectal, et des mutations sur des enzymes clés pour ces mécanismes.

Marie-Neige Cordonnier

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/



La cellule corrige en permanence les erreurs apparaissant sur l'ADN, tel ce nucléotide anormal.

Aziz Sancar, de l'université de Caroline du Nord – ont chacun explicité un des mécanismes moléculaires qui permettent à la cellule d'effectuer ces corrections.

L'histoire a probablement commencé à la fin des années 1940, quand on s'est aperçu que les cellules étaient capables de se réparer. Albert Kelner, aux États-Unis, étudiait comment les bactéries réagissaient à une exposition aux ultraviolets (on savait déjà que les ultraviolets peuvent tuer les cellules). Il observa que les ultraviolets interrompaient leur croissance, mais que la lumière

lorsqu'ils sont défectueux, empêchent les cellules de se réparer après une exposition aux ultraviolets. Reste à savoir comment ils fonctionnent. Dans les années 1970, Aziz Sancar met au point une technique qui lui permet d'identifier les protéines codées par ces trois gènes et leurs fonctions. Le mécanisme qu'il explicite en 1983 est bien une histoire d'excision : les enzymes repèrent la région endommagée, la coupent et l'éliminent, tandis qu'une autre enzyme vient réécrire la partie manquante de l'ADN.

une mutation de l'ADN. Or cette mutation n'est pas quelconque : une base C se transforme en une base... U, pourtant absente du code de l'ADN. Cela signifie donc que la cellule corrige cette erreur. Tomas Lindahl se convainc lui aussi que le mécanisme en jeu dans ce type de réparation est une réaction enzymatique.

Les découvertes s'enchaînent alors. En 1974, il découvre une première enzyme chez les bactéries, puis toute une famille qui orchestre ce qui devient le mécanisme de réparation par excision de base. Il reconstitue

Médecine

La lutte contre les maladies parasitaires récompensée

Les lauréats du prix Nobel de médecine ont découvert des traitements contre les filarioses, dues à des vers nématodes, et le paludisme, ces affections étant parmi les plus dévastatrices. La parasitologie est enfin honorée.

Le prix Nobel de médecine 2015 a été décerné d'une part à l'Irlandais William Campbell (université Drew à Madison, aux États-Unis) et au Japonais Satoshi Ōmura (université Kitasato, au Japon), d'autre part à la Chinoise Youyou Tu (Académie chinoise de médecine traditionnelle).

Les deux premiers ont découvert un nouveau type de médicament, l'ivermectine et ses dérivés, actifs contre l'onchocercose (ou cécité des rivières), due au ver nématode *Onchocerca volvulus*, un membre du groupe des filaires. Cette affection touche 37 millions d'individus, surtout en Afrique, mais aussi en Amérique centrale, là où vivent les insectes vecteurs, des diptères du groupe des Simuliidés, notamment l'espèce *Simulium damnosum*.

Le microbiologiste Satoshi Ōmura s'intéresse depuis longtemps aux *Streptomyces*, un groupe de bactéries du sol connues pour produire de nombreux composés antimicrobiens,

par exemple la streptomycine. Le Japonais a réussi à isoler plusieurs souches bactériennes et à les cultiver en laboratoire.

Le parasitologue William Campbell a ensuite montré qu'une substance produite par ces bactéries était efficace contre des parasites d'animaux domestiques. Le produit en question, l'ivermectine, a alors été amélioré chimiquement en un nouveau composé, l'ivermectine. Testée chez des humains, cette substance s'est révélée active contre les larves des parasites de l'onchocercose. Elle est aussi efficace contre d'autres filarioses. Toutefois, des indices laissent présager l'apparition de souches résistantes. L'espoir viendra peut-être de la moxidectine, un composé plus performant en cours de test.

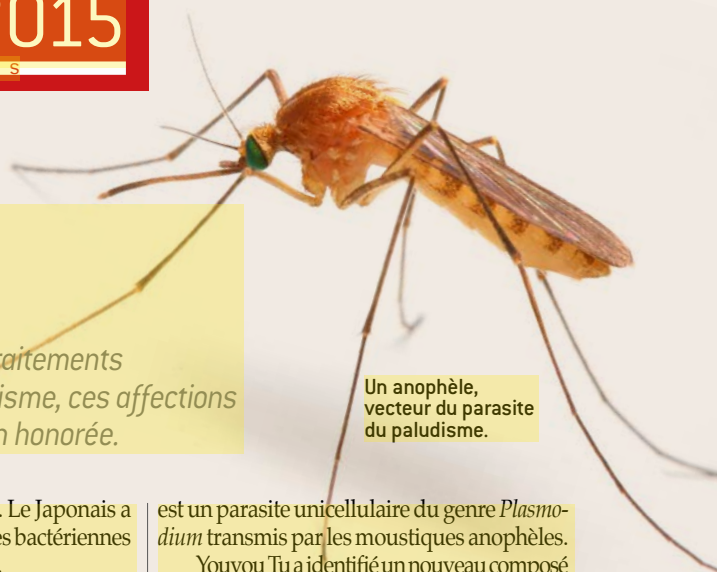
Le paludisme est une autre parasitose très répandue : on compte quelque 200 millions de malades dans le monde et environ 600 000 décès chaque année. Cette fois, l'agent

est un parasite unicellulaire du genre *Plasmodium* transmis par les moustiques anophèles.

Youyou Tu a identifié un nouveau composé efficace et à même de remplacer les molécules (la chloroquine et la quinine) devenues obsolètes. Elle a passé au crible les herbes traditionnelles utilisées en Chine contre le paludisme et a repéré un bon candidat, un extrait de l'armoise annuelle, *Artemisia annua*. Le principe actif – l'artémisinine – a ensuite été isolé et son efficacité prouvée. L'artémisinine et ses dérivés sont aujourd'hui prescrits dans le cas de thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT) qui consistent à associer la molécule d'origine végétale à un composé qui potentialise la première et freine l'apparition de résistances. Les ACT sont les seuls traitements contre le paludisme recommandés par l'OMS.

Loïc Mangin

www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/



Un anophèle, vecteur du parasite du paludisme.

Physique

Les neutrinos de nouveau à l'honneur

Takaaki Kajita et Arthur McDonald se partagent le prix Nobel de physique pour leur rôle dans la mise en évidence expérimentale de l'oscillation des neutrinos.

Prédits en 1930 par Wolfgang Pauli, les neutrinos n'ont été observés pour la première fois qu'en 1956. Ces particules interagissent très faiblement avec la matière, ce qui les rend difficiles à détecter. Des détecteurs gigantesques sont nécessaires.

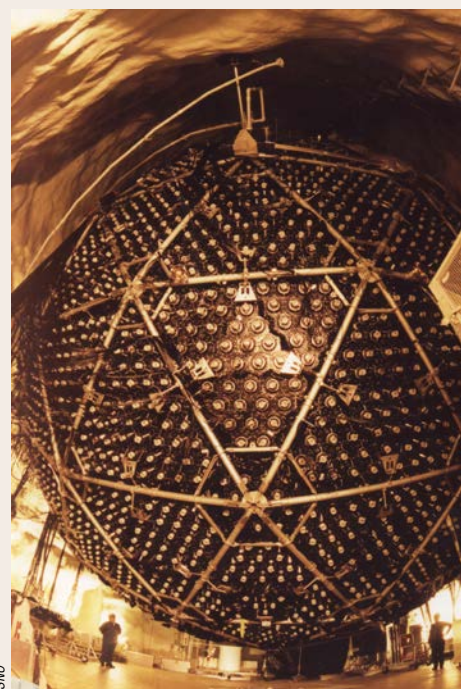
On a mesuré les propriétés de ces particules à l'aide de nombreuses expériences. Par exemple, les physiciens pensaient que les neutrinos avaient une masse nulle, comme les photons. Mais rien n'excluait que leur masse

soit non nulle, mais très petite. Comment le vérifier ? Une masse non nulle autorisait, en théorie, un phénomène nommé oscillation des neutrinos. Il existe trois types – ou « saveurs » – de neutrinos : le premier est associé à l'électron ; on le qualifie de neutrino électronique. Les deux autres, le neutrino muonique et le neutrino tauique, sont associés aux versions plus lourdes et instables de l'électron, le muon et le tau. L'oscillation signifie qu'un neutrino peut changer de saveur spontanément.

Le Japonais Takaaki Kajita et le Canadien Arthur McDonald sont récompensés pour leur contribution majeure aux expériences Super-Kamiokande, au Japon, et SNO (Sudbury Neutrino Observatory), au Canada, qui ont confirmé le phénomène d'oscillation des neutrinos. Avec leurs équipes, ils ont ainsi démontré que ces particules ont une masse.

S. B.

www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2015/



Le détecteur de neutrinos SNO, au Canada.