

> Le prix Albert Lasker 2015 pour la recherche médicale fondamentale a été décerné à Evelyn M. Witkin (*Rutgers University, New Jersey*) et à Stephen J. Elledge (*Harvard University, Massachusetts*) pour leurs découvertes sur les mécanismes de réparation des dommages de l'ADN. >

Au cours de la vie d'une cellule, l'ADN, contenant notre information génétique, est constamment endommagé. Parmi les différentes sources à l'origine de dommages de l'ADN, on peut citer des agents externes tels que les ultraviolets (UV), les radiations ionisantes, les produits chimiques mutagènes, ou bien des agents internes tels que la réplication de l'ADN. On estime que l'ADN d'une cellule humaine subit environ 50 000 à 500 000 lésions par jour ; à chaque type de lésions correspond un mécanisme de réparation [1].

### De la résistance aux radiations à la réponse SOS



**Evelyn M. Witkin**

Née en 1921, Evelyn M. Witkin est une généticienne américaine qui a établi les principes de base des mécanismes de réparation de l'ADN chez la bactérie. Elle a débuté sa carrière scientifique en étudiant les bases de

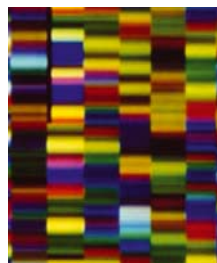
la résistance aux radiations de bactéries *Escherichia coli* au *Cold Spring Harbor Laboratory* (CSHL, Long Island, États-Unis). À cette époque, la communauté scientifique connaît les effets néfastes des radiations X ou UV sur le matériel génétique. Cependant, la nature moléculaire de ce matériel génétique, c'est-à-dire l'ADN, est encore à peine connu. C'est au cours de l'été 1944 qu'Evelyn Witkin découvre un mutant *E. coli* résistant aux radiations UV : la souche B/r [2]. En effet, sous l'effet d'irradiations UV, les souches B, couramment utilisées dans les laboratoires du CSHL, stoppent leur division cellulaire pour former des structures filamenteuses et mourir alors que, dans les mêmes conditions, la souche B/r est capable de reprendre sa division après une courte pause. L'étude de l'effet des radiations sur

## Prix Lasker 2015

Evelyn M. Witkin et Stephen J. Elledge

# La réparation de l'ADN est à l'honneur

Judith Miné-Hattab



Dynamique du noyau,  
CNRS UMR 3664, Institut Curie,  
Paris 75005, France  
[judith.mine@curie.fr](mailto:judith.mine@curie.fr)

ce mutant deviendra le sujet de thèse d'Evelyn Witkin puis sera à la base de toute sa carrière scientifique qui mènera jusqu'à la découverte de la réponse SOS. En 1967, Witkin met en évidence une mutation dans le gène *lexA* des bactéries leur permettant de résister aux irradiations UV ; c'est ainsi qu'elle découvre la protéine LexA, une protéine capable de réprimer certains gènes impliqués dans la réparation de l'ADN [3]. Deux ans plus tard, elle met en évidence une autre protéine centrale de la réparation et fortement conservée au cours de l'évolution, la protéine RecA. En réponse aux irradiations UV, l'ADN endommagé est recouvert par la protéine RecA qui va cliver le represser LexA. Une fois clivée, la protéine LexA stoppe la répression des gènes de réparation de l'ADN qui vont être produits en grande quantité. La réponse SOS est en marche.

### De la bactérie à l'humain



**Stephen J. Elledge**

Né en 1956, Stephen J. Elledge débute sa carrière scientifique par l'étude de la réponse SOS, puis s'intéresse au système de réparation des dommages de l'ADN chez la levure et les mammifères. L'une des questions clés qui a guidé ses recherches est la compréhension des mécanismes permettant aux cellules de détecter les dommages de leur ADN. En 1989, Elledge découvre accidentellement que les ARN messagers codant l'enzyme RNR2 (*RNA, ribosomal cluster 2*) sont produits en grande quantité suite à des dommages de l'ADN [4]. Cette enzyme, impliquée dans la fabrication des nucléotides, joue un rôle clé dans la synthèse de l'ADN ; suite à cette découverte ainsi qu'à d'autres observations, Elledge propose que la cellule est capable de détecter elle-même des défauts de structure de l'ADN induits par des



