



André Sentenac

Élu Correspondant le 22 mars 1999, puis Membre le 11 décembre 2007, dans la section de Biologie moléculaire et cellulaire, génomique

André Sentenac, né en 1939, est Directeur de recherche émérite au CEA.

Formation et carrière

1965	Chercheur permanent au CEA, Centre de Saclay
1969	Docteur ès sciences
1970	Chef du laboratoire "Transcription des gènes"
1990	Chef du Service de biochimie et de génétique moléculaire au CEA à Saclay
1999	Chef du Département de biologie Joliot-Curie au CEA à Saclay
2003-	Conseiller scientifique à la Direction des sciences du vivant au CEA

Œuvre scientifique

André Sentenac a consacré ses recherches à l'identification des constituants essentiels de la machinerie de transcription de la levure *Saccharomyces* et à la description des interactions moléculaires conduisant à l'activation de l'expression des gènes au niveau transcriptionnel. Ses travaux de biologie moléculaire, génétique et biochimie ont grandement contribué à l'élucidation des mécanismes régulateurs de la transcription chez les eucaryotes, en particulier chez les mammifères.

André Sentenac et son équipe ont donné la première description complète des trois formes d'ARN polymérases nucléaires de levure. Les ARN polymérases transcrivent l'ADN en ARN et sont les capteurs ultimes des interactions moléculaires qui déclenchent leur transcription sélective des gènes. Tirant avantage de la souplesse d'emploi de la levure *Saccharomyces*, André Sentenac et son équipe ont purifié les ARN polymérases nucléaires I, II et III et ont montré qu'elles sont constituées de 14, 12 et 17 sous-unités, respectivement, et que plusieurs d'entre elles sont phosphorylées. Des analyses structurales et immunologiques ont conduit André Sentenac à proposer que les 3 formes d'ARN polymérases nucléaires dérivent d'une enzyme ancestrale apparentée à celle des archaebactéries actuelles.

Le laboratoire d'André Sentenac a réalisé le clonage et la mutagenèse dirigée des gènes codant pour les sous-unités des 3 types d'ARN polymérases, l'isolement des premiers mutants affectant chaque forme d'enzyme indépendamment et enfin l'analyse fonctionnelle des enzymes mutées *in vitro* et *in vivo*. Il a mis en évidence que la plupart de ces gènes sont essentiels à la vie cellulaire et que les enzymes de levure sont et restent un modèle précieux de l'ARN polymérase de cellules eucaryotes. Concentrant ensuite leurs efforts sur la transcription de la famille des gènes de classe III (petits ARNs,

tARNs, ARN 5 S), André Sentenac et son équipe ont isolé les facteurs généraux de transcription et décrit une cascade d'interactions moléculaires conduisant au recrutement de l'ARN polymérase III sur l'ADN.

Les étapes ont été les suivantes :

- Purification et caractérisation moléculaire des deux facteurs généraux de transcription TFIIIB et TFIIIC qui dirigent la transcription des gènes de classe III (tARN, ARN 5 S, et autres petits ARNs) par l'ARN polymérase III. André Sentenac a démontré que le seul rôle essentiel de TFIIIA in vivo est l'activation des gènes de l'ARN 5S.
- Découverte que le facteur TBP (TATA-binding factor) est nécessaire à la transcription d'un gène de classe III, SNR6, in vitro. Cette observation a suggéré que le rôle de ce facteur déborde le cadre de l'activation des gènes transcrits par l'ARN polymérase II. On connaît en effet aujourd'hui le rôle universel de TBP dans la transcription des gènes.
- Purification, clonage, mutagenèse et reconstitution du facteur TFIIIC (600kDa ; 6 sous-unités). André Sentenac a démontré que TFIIIC se lie à deux éléments promoteurs distincts, espacés de façon variable selon les gènes et mis en évidence que TFIIIC a la propriété de lever la répression chromatinienne.
- Description de la cascade d'interactions protéine-ADN et protéine-protéine conduisant au recrutement de l'ARN polymérase sur l'ADN et à l'initiation de la transcription. Au total, 26 polypeptides sont requis pour la transcription des gènes de classe III.
- Découverte du mécanisme de "réinitiation facilitée" qui permet à l'ARN polymérase de réinitier la transcription sur le même gène sans se dissocier de l'ADN après l'étape de terminaison.
- Découverte de deux nouveaux effecteurs du système de transcription de classe III, la protéine chromatinienne NHP6 et MAF1, avec la démonstration que ce dernier est un répresseur général de la transcription par l'ARN polymérase III.

Mots clés : levure, transcription, ARN polymérases, activation des gènes de transcription, facteurs de transcription

Prix et distinctions

Prix Maurice Nicloux, Société française de biochimie (1969)
Prix Paul Doisteau-Émile Blutet de l'Académie des sciences (1977)
Membre de l'EMBO (1985)
Médaille d'argent du CNRS (1987)
Prix des sciences biologiques et médicales (1995)
Officier des Palmes académiques (1995)
Prix Charles Léopold Mayer de l'Académie des sciences (1997)
Membre de l'EMBO Council (1999-2004)
Membre de l'Academia Europaea (1999)
Chevalier de l'Ordre national du Mérite
Chevalier de la Légion d'Honneur

Publications les plus représentatives

- SENTENAC, A.
Eukaryotic RNA polymérasés
CRC Crit. Rev. Biochem. (1985) 18: 31-90
- MARZOUKI N., CARNIER S., RUET A, MOENNE A, AND SENTENAC A
Selective proteolysis defines two DNA binding domains in yeast transcription factor t
Nature (1986) 323: 176-178
- MARGOTTIN F., DUJARDIN G., GÉRARD M., EGLY J.-M., HUET J. and SENTENAC A.
Participation of the TATA factor in transcription of the yeast U6 gene by RNA polymerase C
Science (1991) 251: 424-426
- BURNOL A-F., MARGOTTIN F., HUET J., ALMOUZNI G., PRIOLEAU M.-N., MÉCHALI M., and SENTENAC, A.
TFIIIC relieves repression of U6 snRNA transcription by chromatin
Nature 3(1993) 62: 475-477
- MARSOLIER M.-C., TANAKA S., LIVINGSTONE-ZATCHEJ M., GRUNSTEIN M., THOMA F. and SENTENAC A.
Reciprocal interferences between nucleosomal organization and transcriptional activity of the yeast SNR6 gene
Genes & Dev. (1995) 9: 410-422
- RÜTH J., CONESA C., DIECI G., LEFEBVRE O., DÜSTERHÖFT A, OTTONELLO S., and SENTENAC A.
A suppressor of mutations in the class III transcription system encodes a component of yeast TFIIIB
EMBO J. (1996) 15: 1941-1949
- DIECI G. and SENTENAC A.
Facilitated recycling pathway for RNA polymerase III
Cell (1996) 84: 245-252
- CHÉDIN S., FERRI M.L., PEYROCHE G., ANDRAU J.C., JOURDAIN S., LEFEBVRE O., WERNER M., CARIÉS C., and SENTENAC A
The yeast RNA polymerase III transcription machinery: a paradigm for eukaryotic gene activation
Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol. (1998) 63: 381-389
- OFICJALSKA-PHAM D., HARISMENDY O., SMAGOWICZ W.J., GONZALEZ DE PEREDO A, BOGUTA M., SENTENAC A. and LEFEBVRE O.
General repression of RNA polymerase III transcription is triggered by protein phosphatase type 2A-mediated dephosphorylation of Maf1
Mol. Cell (2006) 22: 623-632

DUCROT C., LEFEBVRE O., LANDRIEUX E., GUIROUILH-BARBAT J., SENTENAC A. and ACKER J.
Reconstitution of the yeast RNA polymerase III transcription system with all recombinant factors
J. Biol. Chem. (2006) 281: 11685-11692

Principaux ouvrages

SENTENAC, A. and HALL, B.
Yeast RNA polymerases and their role in transcription
in *The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces*
Cold Spring Harbor Laboratory Press (1982) pp 561-606

THURIAUX, P. and SENTENAC A.
Yeast nuclear RNA Polymerases
in *The Molecular and Cellular Biology of the Yeast Saccharomyces : Gene expression.*
Cold Spring Harbor Laboratory Press (1991) pp 1-48

Le 26 mars 2008