



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 17 juin 2008
Réception sous la coupole de l'Institut de France des Membres élus en 2007*

**Transcrire les messages de vie
André Sentenac**

Ce n'est pas sans émotion que je vais dérouler le fil conducteur de mes recherches sous cette coupole.

"Il ne nous a pas échappé que l'appariement des bases que nous avons postulé suggère immédiatement un mécanisme de copie du matériel génétique". En concluant ainsi leur article célèbre sur la structure en double hélice de l'ADN, Watson et Crick étaient loin d'imaginer qu'un demi-siècle de travaux serait consacré aux mécanismes moléculaires de la transcription de l'ADN en ARN. Un demi-siècle de recherches riches en découvertes et en rebondissements.

Pour avoir accès à l'information génétique, il faut ouvrir localement les deux brins de l'ADN, au bon endroit, sélectionner le brin porteur de l'information et polymériser un ARN qui sera la copie fidèle du gène sélectionné. Dix années ont permis d'isoler et de caractériser l'enzyme de bactérie catalysant cette réaction. Cet enzyme, l'ARN polymérase, fait appel à deux protéines auxiliaires pour reconnaître le début et la fin des gènes à transcrire. Tel était le paradigme bactérien en 1970.

L'impression générale était que les mécanismes gouvernant la transcription des gènes bactériens, en gros, étaient compris, tout comme les principes de la régulation de l'activité des gènes couronnés par le Prix Nobel décerné à François Jacob et à Jacques Monod en 1965. Pouvait-on transposer ces résultats aux cellules nucléées, eucaryotes ?

C'est dans ce contexte que Roeder et Chambon découvrent que les cellules eucaryotes ont plusieurs formes d'ARN polymérases et non pas un seul enzyme comme les bactéries. Cette observation a un profond impact. Il fallait établir sur des bases structurales et fonctionnelles que des formes distinctes d'enzyme transcrivaient des classes de gènes différentes. Les ARN polymérases sont alors isolées de toute une collection de tissus animaux et végétaux, certains un peu inattendus comme le persil, le chou-fleur ou le ver à soie. Plus prudent et plus pratique, j'ai choisi la levure de boulanger qui se prête bien aux analyses biochimiques et génétiques. Les ARN polymérases de levure seront mon fil rouge.

Mon laboratoire, au CEA, à Saclay, purifie et analyse les trois formes d'ARN polymérases de la levure. Chacune est beaucoup plus complexe que l'unique enzyme bactérien. Elles sont constituées de multiples sous-unités réunies en énormes assemblages multiprotéiques. La première réaction, je me rappelle, est d'incrédulité. Nous décidons alors d'entreprendre une analyse biochimique approfondie de ces enzymes. La découverte de sous-unités communes et des analyses immunologiques nous conduisent à proposer que ces trois enzymes dérivent d'un enzyme ancestral apparenté à l'ARN polymérase des archaebactéries.

L'avènement du génie génétique, qui va devenir très puissant dans la levure, nous permettra, par la suite, de cloner et de mutagéniser nombre de leurs composants pour éclairer leur rôle dans le processus de transcription. Cette décennie de recherche, résumée ici en deux phrases, va faire des enzymes de levure le meilleur modèle d'ARN polymérase de cellules eucaryotes.

C'est la résolution au niveau atomique de la structure de l'ARN polymérase II de levure en action qui a valu à Roger Kornberg le Prix Nobel de chimie en 2006. La voici, agrandie 500 000 fois, avec sa crevasse qui permet d'enserrer l'ADN, comme dans une mâchoire. Cette machine à transcrire l'ADN est remarquablement conservée, de la levure à l'homme. Elle est le capteur ultime des interactions moléculaires qui déclenchent la transcription des gènes. Comment ne pas être fasciné ?

Restait la question cruciale de la reconnaissance des sites de démarrage de la transcription. Déception : les enzymes purifiées, seules, sont incapables d'initier correctement la transcription *in vitro*. Un retour aux extraits cellulaires s'imposait. À ce stade, le choix de la levure aurait pu s'avérer désastreux si le génie génétique naissant n'avait offert quelques gènes isolés. Les premières séquences d'ADN contrôlant l'initiation de la transcription sont identifiées dans de petits gènes transcrits par l'ARN polymérase III. De façon surprenante, ces courtes séquences

de base sont à l'intérieur des gènes. Ce paradoxe excite notre curiosité. Nous décidons d'isoler les facteurs cellulaires contrôlant l'activation de ces gènes. Les gènes de tARN contiennent, en effet, deux éléments promoteurs distincts, espacés de façon variable. Nous montrons que ces deux sites promoteurs sont reconnus par un seul et grand complexe multiprotéique, appelé TFIIC. Avec ses

deux modules de liaison à l'ADN, TFIIC s'adapte à cet espacement variable et recouvre tout le gène, en s'affranchissant de la répression chromatiniennne. Une fois lié à l'ADN, TFIIC recrute un deuxième facteur qui, à son tour, recrutera l'ARN polymérase III. Le recrutement précis de l'ARN polymérase III au site de démarrage de la transcription est donc l'aboutissement d'une cascade d'interactions moléculaires, protéines-ADN, puis protéines-protéines, interactions que nous avons décrites en détail, par la suite.

Au total, ce système de transcription, d'une étonnante souplesse, met en jeu une trentaine de protéines pré-assemblées en complexes multiprotéiques. Ce puzzle élémentaire, aujourd'hui, paraît complet, tout au moins *in vitro*. Il récapitule, en modèle réduit, les mécanismes de base de l'activation des gènes dans les cellules eucaryotes.

En terminant, je pense à mes collaboratrices, collaborateurs, étudiants et post-doctorants qui ont contribué à tracer ce sillon. L'honneur que vous me faites de m'accueillir dans cette Académie est une immense reconnaissance de notre travail d'équipe.