

Pierre FAFOURNOUX

DRCE – CNRS

Responsable Equipe PROTEOSTASIS de 1995 à 2023
UNH, INRAe de Clermont-Ferrand/Theix

Thématique

Les projets développés par l'équipe sont partis de trois observations : 1- Chez les mammifères, la capacité de synthétiser tous les acides aminés (AA) n'a pas été conservée par l'évolution. Neuf acides aminés, ne peuvent pas être synthétisés de novo par l'organisme et doivent être impérativement apportés par l'alimentation. 2-Chez les omnivores vivant à l'état sauvage, une alimentation déficiente en un ou plusieurs AAs indispensables est une situation nutritionnelle fréquente. Par conséquent, une adaptation au déficit en AA est obligatoire. 3- Certaines situations nutritionnelles simples suggèrent que les AAs pourraient jouer un rôle de « molécule signal » dans ces processus d'adaptation. Ces observations nous ont conduit à nous poser la question suivante : Les acides aminés peuvent-ils, au travers de la régulation de l'expression des gènes, réguler des fonctions biologiques ? Pour répondre à cette question nous nous sommes fixé trois objectifs : 1- Identifier les voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'expression des gènes suite à un manque en AA ; 2- Identifier les fonctions biologiques régulées par ces voies de signalisation ; 3- Déterminer leurs rôles dans un contexte nutritionnel simple puis dans des situations nutritionnelles et/ou pathologiques plus complexes.

Principales réalisations scientifiques

- Identification des éléments de réponse aux acides aminés et du rôle des facteurs de transcription ATF4 et ATF2 → caractérisation de la voie de signalisation GCN2/eIF2a/ATF4 chez le mammifère avec les laboratoires de D Ron et M Kilberg
- La voie GCN2/eIF2a régule l'autophagie
- La protéine kinase GCN2, exprimée dans l'hypothalamus, régule l'appétit
- Création d'une lignée de souris transgénique « rapportrice » de la transcription dépendante d'ATF4
- Optimisation d'un système d'expression génique inductible par une manipulation nutritionnelle et utilisable en thérapie génique.
- Identification d'un lien moléculaire reliant les influences environnementales transitoires aux conséquences phénotypiques permanentes : La dénutrition protéique périnatale affecte la méthylation et l'expression du gène de la leptine chez adulte.
- Identification de marques prédictives de la sensibilité à l'obésité et aux maladies métaboliques détectables avant l'apparition de symptômes cliniques

Principales contributions

- Maurin AC, Jousse C, Averous J, Parry L, Bruhat A, Cherasse Y, Zeng H, Zhang Y, Harding HP, Ron D, Fafournoux P. The GCN2 kinase biases feeding behavior to maintain amino-acid homeostasis in omnivores, *Cell Metabolism* 1; 273-277, 2005.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.03.004>

- B'chir W, Maurin AC, Carraro V, Averous J, Jousse C, Muranishi Y, Parry L, Stepien G, Fafournoux P, Bruhat A The eIF2 α /ATF4 pathway is essential for stress-induced autophagy gene expression. *Nucleic Acids Res.* 2013 Sep;41(16):7683-99
<https://doi.org/10.1093/nar/gkt563>

- Maurin AC, Benani A, Lorsignol A, Brenachot X, Parry L, Carraro V, Guissard C, Averous J, Jousse C, Bruhat A, Chaveroux C, B'chir W, Muranishi Y, Ron D, Pénicaud L, Fafournoux P. (2014) Hypothalamic eIF α 2 signaling regulates food intake. *Cell Reports* 13;6(3):438-44.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.01.006>

- C Chaveroux, A Bruhat, V Carraro, C Jousse, J Averous, A-C Maurin, L Parry, F Mesclon, Y Muranishi, P Baril, P Ravassard, J Mallet and P Fafournoux (2016) "Regulating the expression of therapeutic transgenes by controlled intake of dietary essential amino acids » *Nature Biotechnology* Jul;34(7):746-51

<https://doi.org/10.1038/nbt.3582>

+. Brevets

- Jousse C, Parry L, Cueff G, Brandolini-Bunlon M, Tournayre J, Bruhat A, Maurin AC, Vituret C, Averous J, Muranishi Y, Fafournoux P. (2025) Identification of a specific set of genes predicting obesity before phenotype appearance. *iScience*. Apr 8;28(5):112377.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112377>