

## Le prix Nobel de physiologie ou médecine 2016



**Isabelle Lihrmann**

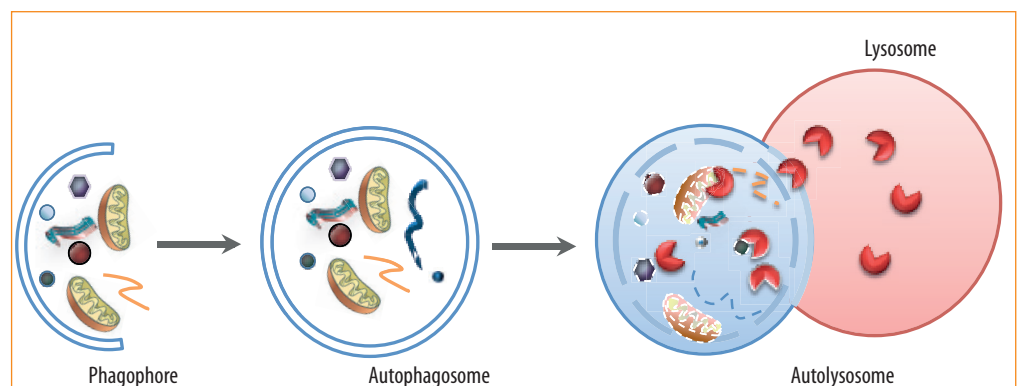
Inserm U982,  
université de Rouen.



Le prix Nobel de physiologie ou médecine 2016 a été décerné au biologiste Yoshinori Ohsumi pour ses travaux portant sur les mécanismes d'“autophagie”. Ce processus, qui recycle les protéines, les lipides et les sucres, fait partie du métabolisme de la cellule. Il assure son renouvellement, particulièrement après une exposition à un stress, qu'il soit engendré par la carence alimentaire ou une infection virale ou bactérienne. L'autophagie contribue au “contrôle qualité” des protéines, en éliminant celles qui sont mal repliées ainsi que les agrégats protéiques. Elle a aussi un rôle antitumoral. C'est donc en quelque sorte l'éboueur de la cellule nécessaire à sa bonne santé, aussi important pour la vie cellulaire que la synthèse de nouvelles molécules.

Historiquement, la découverte de l'autophagie se confond avec celle du lysosome par le Belge Christian de Duve, qui avait également reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour ses travaux en 1974. C. de Duve a révélé l'existence du lysosome et montré sa fonction lytique assurant la dégradation intracellulaire des protéines. L'histoire de l'autophagie débute il y a 50 ans, avec l'observation en microscopie électronique de vésicules contenant des organites cellulaires dans des cellules rénales. Ces vésicules apparaissent après un stress ou un traitement hormonal (1, 2). Le terme d'autophagie, du grec *αυτο* (“soi-même”) et *φαγειν* (“manger”) est alors inventé par C. de Duve pour désigner une dégradation de matériel cytoplasmique de la cellule par ses propres lysosomes (3), une forme d'auto-cannibalisme en quelque sorte. Depuis, l'autophagie a été mise en évidence dans toutes les cellules à l'état basal, et on connaît assez bien la série d'événements membranaires dynamiques à l'origine de ce processus (figure). La première

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.



**Figure.** L'autophagie. Au cours de ce processus, du cytoplasme contenant des organites, des protéines à dégrader, ou des agents infectieux, est séquestré dans une vésicule formée d'une double membrane nommée autophagosome. Celui-ci se forme à la suite de l'élongation d'un croissant membranaire isolé dans le cytoplasme appelé phagophore. L'origine de ces membranes est encore inconnue. L'autophagosome fusionne ensuite avec un lysosome pour former un autolysosome dans lequel les enzymes lysosomales digèrent les différents constituants. Ce processus génère des nucléotides, des acides aminés et des acides gras libres recyclables pour la synthèse de nouvelles macromolécules et la production d'énergie.

étape est la formation d'un croissant membranaire isolé dans le cytoplasme appelé phagophore qui s'allonge pour former une structure en forme de coupelle. Les bords de celle-ci fusionnent, pour générer une vésicule délimitée par une double membrane, l'autophagosome, qui englobe une partie du cytoplasme. Le lysosome entre alors en scène, car il fusionne avec l'autophagosome pour former l'autolysosome, de sorte que la membrane interne et son contenu sont digérés par les hydrolases lysosomales. Au final, les produits de dégradation résiduels, tels que les acides aminés, les acides gras et les sucres, sont transportés vers le cytoplasme et réutilisés comme source d'énergie ou comme éléments de base pour la synthèse de nouvelles molécules.

Pendant longtemps, le rôle de l'autophagie n'a pas été compris. L'augmentation du nombre de corps autophagiques dans le foie sous l'effet du glucagon, et leur diminution sous l'effet de l'insuline laissaient supposer qu'on était en présence d'un processus physiologique, modulé par le rythme circadien, le jeûne intermittent et les taux d'acides aminés libres (4, 5). C'est alors que le biologiste Y. Ohsumi a eu la brillante idée d'utiliser la levure pour identifier les gènes de l'autophagie, ce qui a marqué un véritable tournant dans la biologie moderne de ce processus et suscité un énorme regain d'intérêt à son égard. Y. Ohsumi a tout d'abord montré l'existence de l'autophagie chez la levure (6). À partir de ce modèle, il va analyser par microscopie conventionnelle une série de mutants qui sont déficients pour l'autophagie. Le premier mutant à être caractérisé pousse normalement sur milieu riche, mais meurt en milieu appauvri (7). Par la suite, une centaine d'autres mutants ont été obtenus et classés en 15 groupes de complémentation. Ces mutants présentent des phénotypes relativement similaires, à savoir non viables et déficients pour la formation d'autophagosome lorsque les cellules souffrent de carence alimentaire. Ce premier criblage a permis d'identifier sur une courte période tous les gènes essentiels à l'autophagie (8). La nomenclature retenue après unification des données pour ces gènes (37 au total) est Atg (*Autophagy-Related*) chez la levure. Y. Ohsumi et ses collaborateurs ont ensuite entrepris un travail colossal pour comprendre la fonction de tous ces gènes (8). Ils ont publié, dans de prestigieuses revues telles que *Nature*, *Nature Structural & Molecular Biology*, *Cell* et d'autres encore, des résultats majeurs décrivant l'implication des gènes Atg dans la formation de 6 complexes protéiques majeurs, dont l'assemblage suit un ordre hiérarchique précis. Ainsi, la formation du complexe protéique Atg1 stimulée par la voie mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) induit l'activité kinase d'Atg1 nécessaire à l'initiation et à l'élongation de la membrane du pré-autophagosome. Deux systèmes de conjugaison de type ubiquitinylation, Atg12-Atg5 et Atg8 (système de lipidation) sont des complexes essentiels à l'élongation et à la formation de l'autophagosome mature. Atg9 est présent dans des vésicules qui produisent les membranes nécessaires aux premières étapes de la formation de l'autophagosome. Enfin, les complexes Atg6/PI3K III (phosphoinositide 3-kinase de classe III) et Atg18-Atg2 sont nécessaires à

la formation de l'autophagosome et à la régulation de la taille des vésicules. En 2009, on découvre que l'autophagie peut même cibler spécifiquement un organite, la mitochondrie en l'occurrence, par le biais d'Atg32, un processus connu sous le nom de mitophagie, permettant le renouvellement de cet organite.

La plupart des gènes de levure ont été identifiés par la suite chez l'Homme, notamment par les chercheurs du laboratoire de Y. Ohsumi. Par rapport à la levure, il existe une plus grande diversité des gènes liés à des événements de duplication du génome à une complexité accrue du processus d'autophagie. Des manipulations génétiques ont été réalisées chez la souris, visant à disséquer au niveau moléculaire la formation de l'autophagosome (9). Par exemple, ce processus a été étudié de manière spatiotemporelle via la détection de certaines protéines de l'autophagie fusionnées à une protéine fluorescente (GFP-LC3/Atg8 par exemple). Après un jeûne, ces souris présentent une induction de l'autophagie dans tous les organes (10). Le premier modèle de souris déficientes en gène Atg (Atg5) a été généré en 2010 dans le groupe d'Y. Ohsumi. Il a révélé que l'autophagie est indispensable au stade prénatal, faute de quoi les animaux meurent. De même, la suppression sélective de gènes dans certains tissus entraîne des phénotypes sévères, tels que la neurodégénérescence et l'hypertrophie du foie (9). De manière intéressante, des études montrent également un effet antitumoral de certains gènes comme Beclin 1 (Atg6 chez la levure).

Les recherches menées sur l'autophagie ont littéralement explosé entre les années 1990 et 2010 (environ 3 000 articles). Y. Ohsumi en a publié 180 sur ce thème. En 1997, il a organisé le premier *International Symposium on Autophagy* à Okazaki. Une revue scientifique portant le nom d'*Autophagy* est entièrement dédiée à l'étude de ce processus. Les recherches menées depuis une cinquantaine d'années montrent que l'autophagie est un processus indispensable à la cellule, qui augmente sa longévité en recyclant ses constituants et en éliminant les agents pathogènes et les agrégats protéiques. Il existe désormais de nombreux outils pour augmenter l'autophagie et aider la cellule à combattre le vieillissement, les infections par des agents pathogènes et le cancer.

### Références bibliographiques

1. Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. *J Cell Biol* 1962;12:198-202.
2. Clark SL Jr. Cellular differentiation in the kidneys of newborn mice studies with the electron microscope. *J Biophys Biochem Cytol* 1957;3(3):349-62.
3. de Duve C (1963). In "Ciba Foundation symposium, Lysosomes" (De Beuck ASV, Cameron MP, eds), p.1. Little, Brown, Boston, Massachusetts.
4. Pfeifer U, Strauss P. Autophagic vacuoles in heart muscle and liver. A comparative morphometric study including circadian variations in meal-fed rats. *J Mol Cell Cardiol* 1981;13(1):37-49.
5. Deter RL, Baudhuin P, De Duve C. Participation of lysosomes in cellular autophagy induced in rat liver by glucagon. *J Cell Biol* 1967;35(2):C11-6.
6. Takeshige K, Baba M, Tsuboi S et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J Cell Biol* 1992;119(2):301-11.
7. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* 1993;333(1-2):169-74.
8. Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y, Ohsumi Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(7):458-67.
9. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011;27:107-32.
10. Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M et al. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell* 2004;15(3):1101-11.