



HAL
open science

La O-GlcNAc transférase

Lucia Parlati, Marion Regnier, Fadila Benhamed, Tarik Issad, Catherine Postic

► **To cite this version:**

Lucia Parlati, Marion Regnier, Fadila Benhamed, Tarik Issad, Catherine Postic. La O-GlcNAc transférase: Un “ senseur ” de nutriments impliqué dans l’homéostasie hépatique. Médecine/Sciences, 2024, 40 (2), pp.137-139. 10.1051/medsci/2023210 . hal-04481132

HAL Id: hal-04481132

<https://hal.science/hal-04481132>

Submitted on 27 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



La O-GlcNAc transférase

Un « senseur » de nutriments impliqué dans l'homéostasie hépatique

Lucia Parlati, Marion Regnier, Fadila Benhamed, Tarik Issad, Catherine Postic

Université Paris Cité, Institut Cochin, CNRS, Inserm, Paris, France.

lucia.parlati@inserm.fr

> La O-GlcNAc glycosylation est une modification post-traductionnelle des protéines dans laquelle une seule molécule de N-acétylglucosamine (GlcNAc) est ajoutée sur des acides aminés sérine (Ser) ou thréonine (Thr). C'est une modification réversible, qui fait intervenir deux enzymes agissant dans des sens opposés : la O-GlcNAc transférase (OGT), qui utilise l'UDP-GlcNAc pour ajouter la GlcNAc sur les résidus Ser ou Thr des protéines cibles, et la O-GlcNAcase (OGA), qui hydrolyse la GlcNAc lié à ces résidus. Ces deux enzymes permettent un contrôle dynamique de la O-GlcNAcylation de diverses protéines cytosoliques, nucléaires et mitochondriales [1] (→).

(→) Voir la Synthèse de T. Issad, m/s n° 8-9, août-septembre 2010, page 753

La O-GlcNAcylation fonctionne comme un « senseur » de nutriments et de stress, contrôlant de multiples processus cellulaires : transcription des gènes, traduction des transcrits en protéines, transduction de signaux extracellulaires, voies métaboliques, etc. Le maintien d'un taux optimal de O-GlcNAcylation des protéines par l'activité de l'OGT et de l'OGA contribue donc au bon fonctionnement cellulaire. La perturbation de l'homéostasie de la O-GlcNAcylation a en effet été impliquée dans la pathogenèse de multiples maladies humaines : maladies neurodégénératives, maladies cardiovasculaires, cancer, maladie du foie associée à un dysfonctionnement métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver*

disease, MASLD) [2]. Nous avons cherché à déterminer les conséquences d'une déficience en OGT dans les hépatocytes en caractérisant des souris mutantes porteuses d'une délétion constitutive du gène codant l'OGT dans ces cellules. Ces souris ont des lésions hépatiques sévères, confirmant l'importance de la O-GlcNAcylation pour l'homéostasie et la survie des hépatocytes [3].

Rôle de l'enzyme OGT dans l'homéostasie des hépatocytes *in vivo*

Nous avons tout d'abord caractérisé le phénotype hépatique des souris invalidées pour le gène codant l'OGT hépatocytaire (souris OGT^{LKO}). Étonnamment, ces souris ne développent pas de phénotype métabolique particulier. Notamment, elles n'ont pas d'altération significative du métabolisme du glucose. En revanche, elles présentent des lésions hépatiques, détectables dès l'âge de deux semaines, avec une augmentation des marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant. En outre, des expériences réalisées sur des hépatocytes de ces souris OGT^{LKO} en culture primaire ont révélé l'existence d'un stress du réticulum endoplasmique, ainsi que d'un stress oxydant caractérisé par une diminution du rapport glutathion réduit/glutathion oxydé, une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène, ainsi qu'une augmentation de la peroxydation des lipides. De plus, le traitement des hépatocytes avec de la staurosporine (un inducteur de stress oxydant) et avec de la thapsigargine (un inducteur

de stress du réticulum endoplasmique) a révélé que les hépatocytes des souris OGT^{LKO} sont plus sensibles aux inducteurs de mort cellulaire que les hépatocytes des souris témoins. Ces résultats sont cohérents avec ceux de travaux antérieurs ayant montré que la suppression de l'OGT dans le foie entraîne une augmentation de la nécroptose et de l'apoptose des hépatocytes, spontanément ou après une hépatectomie partielle [4, 5].

L'étude longitudinale des souris OGT^{LKO} a montré l'existence, huit semaines après leur naissance, d'une dysmorphie hépatique, d'une fibrose hépatique avancée et d'une splénomégalie. L'analyse histologique de leur foie a révélé une activation des fibroblastes et une fibrose avancée, ainsi que la présence de nodules hépatiques de régénération. En corrélation avec ce phénotype sévère, les concentrations de cytokines circulantes (TNF- α [*tumor necrosis factor alpha*], IL [interleukines]-2 et -6) et de marqueurs de cytolysse et de cholestase hépatiques étaient anormalement élevées. Nous avons également constaté des modifications du profil d'identité cellulaire, avec une réaction ductulaire¹ favorisant probablement

¹ La réaction ductulaire, caractérisée par une prolifération excessive des cellules des canaux biliaires, est une réponse régénérative inadaptée du foie au cours de certaines maladies hépatiques chroniques à un stade avancé [6]. Elle libère des médiateurs pro-inflammatoires conduisant au recrutement de granulocytes neutrophiles, à l'accumulation de lymphocytes, à l'activation des cellules étoilées, ainsi qu'à la néoangiogenèse, et contribue ainsi à une réponse anormale de cicatrisation.

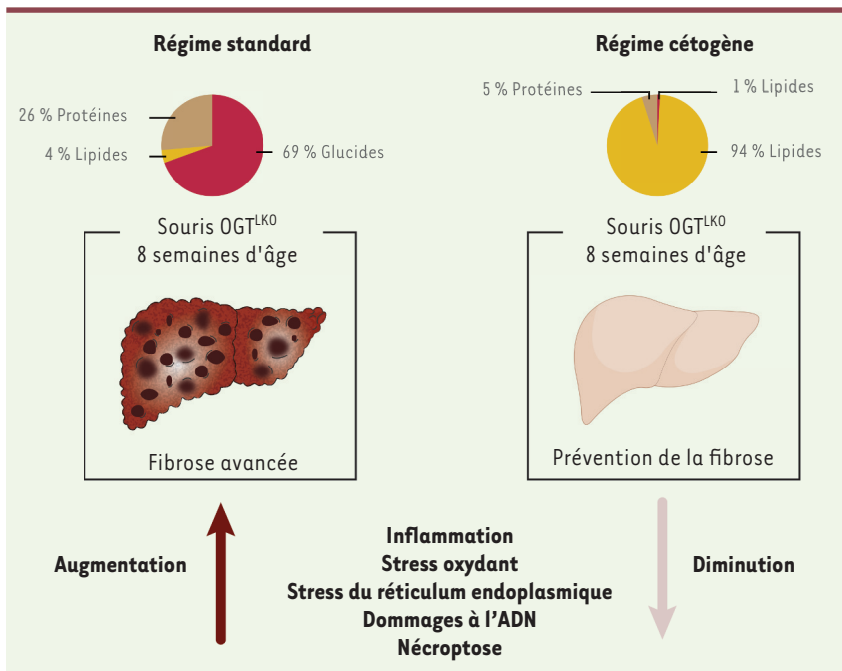


Figure 1. Prévention, par un régime alimentaire cétogène, du phénotype hépatique anormal des souris mutantes privées de la O-GlcNAc transférase dans les hépatocytes (souris OGT^{LKO}).

la différenciation des hépatoblastes en cholangiocytes ou en hépatocytes, événements clés dans les premières étapes de la régénération hépatique. Dans ce contexte, et compte tenu du rôle central des interactions entre les différents types cellulaires dans la physiopathologie des maladies hépatiques, il conviendrait de caractériser l'infiltrat inflammatoire dans le foie des souris OGT^{LKO}. Nous avons par ailleurs constaté une augmentation du nombre d'hépatocytes hautement polyploïdes chez ces souris, parallèlement à leur état de stress oxydant. La polyploïdisation des cellules contribue à la différenciation des tissus [7], mais comme elle est aussi favorisée par le stress cellulaire et l'atteinte fonctionnelle des organes, son augmentation est considérée comme pathologique [8].

La modulation des apports en glucides prévient le phénotype de fibrose des souris invalidées pour l'OGT hépatocytaire

La fin de l'allaitement maternel chez les rongeurs s'accompagne, au sevrage,

d'une augmentation importante de l'apport en glucides dans l'alimentation, ce qui augmente le stress oxydant. Les résultats de précédents travaux de recherche ont par ailleurs suggéré l'existence d'un rôle protecteur de l'OGT contre le stress oxydant induit par l'hyperglycémie. Nous avons donc exploré l'effet d'une réduction de l'apport alimentaire en glucides sur le phénotype hépatique anormal des souris OGT^{LKO} en leur fournissant, lors du sevrage, un régime alimentaire cétogène (1 % de glucides, 94 % de lipides, 5 % de protéines). La comparaison de ces souris aux souris OGT^{LKO} sevrées avec un régime témoin (69 % de glucides, 4 % de lipides, 26 % de protéines) a montré que le régime pauvre en glucides atténue le stress oxydant, la polyploïdisation et l'inflammation hépatiques et, plus important encore, prévient l'apparition de la fibrose et des lésions hépatiques (Figure 1). Dans le cadre de ce changement nutritionnel augmentant considérablement l'apport en lipides, un effet protecteur de ces derniers ne peut être exclu.

Notamment, la combinaison de la diminution de l'apport en glucides et de la modulation d'espèces lipidiques spécifiques pourrait avoir contribué aux effets bénéfiques constatés. Une analyse lipidomique du foie des souris nourries avec le régime cétogène a d'ailleurs révélé une moindre quantité de certaines espèces lipidiques délétères, notamment les céramides C24 : 0 et C24 : 1, par rapport au foie des souris nourries avec le régime témoin. De plus, le régime cétogène augmente la production des corps cétoniques, en particulier le β -hydroxybutyrate, un métabolite de signalisation protectrice contre le stress oxydant [9] ; d'où l'hypothèse selon laquelle l'activation de la cétogenèse dans le foie pourrait atténuer la progression de la MASLD impliquant les espèces réactives de l'oxygène [9].

Perspectives thérapeutiques

Il est difficile d'obtenir une fibrose hépatique avancée dans les modèles animaux de MASLD [10], aussi, la délétion de l'OGT hépatocytaire chez la souris apparaît-elle comme un modèle précieux de fibrose avancée spontanée, qui pourrait faciliter l'identification de molécules thérapeutiques anti-fibrosantes. En effet, la fibrose hépatique est la caractéristique histologique principale des maladies chroniques du foie, et elle est un des facteurs pronostiques les plus importants en termes de morbidité et de mortalité [11]. Parmi les pistes thérapeutiques possibles, nous testerons l'efficacité de molécules ciblant les voies de signalisation modifiées dans le foie des souris mutantes OGT^{LKO}, comme celles de la nécroptose ou du stress oxydant. ♦

O-GlcNAc transférase : A nutrient sensor involved in hepatic homeostasis

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Issad T. O-GlcNAc glycosylation et régulation de la signalisation cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 753-9.
2. Yang X, Qian K. Protein O-GlcNAcylation : emerging mechanisms and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017 ; 18 : 452-65.
3. Ortega-Prieto P, Parlati L, Benhamed F, et al. O-GlcNAc transferase acts as a critical nutritional node for the control of liver homeostasis. *J Hep Report* 2023 ; doi : 10.1 016/j. jhepr.2023.100878.
4. Zhang BL, Yin R, Liu Y, et al. O-GlcNAc transferase suppresses necroptosis and liver fibrosis. *JCI Insight* 2019 ; 4 : 1-16.
5. Roberts DR, McGreal SR, Umbaugh DS, et al. Regulation of liver regeneration by hepatocyte O-GlcNAcylation in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 13 : 1510-29.
6. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, et al. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 16 : 269-81.
7. Pandit SK, Westendorp B, de Bruin A. Physiological significance of polyploidization in mammalian cells. *Trends Cell Biol* 2013 ; 23 : 556-66.
8. Donne R, Saroul-Ainama M, Cordier P, et al. Polyploidy in liver development, homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 17 : 391-405.
9. Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. *Redox Biol* 2020 ; 29 : 101395.
10. Parlati L, Régnier M, Guillou H, Postic C. New targets for NAFLD. *JHEP Rep* 2021 ; 3 : 100346.
11. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease : a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020 ; 158 : 1611-25.e12.

