

Épigénétique du gène ACSL5 et la perte de poids

Véronique Cholette

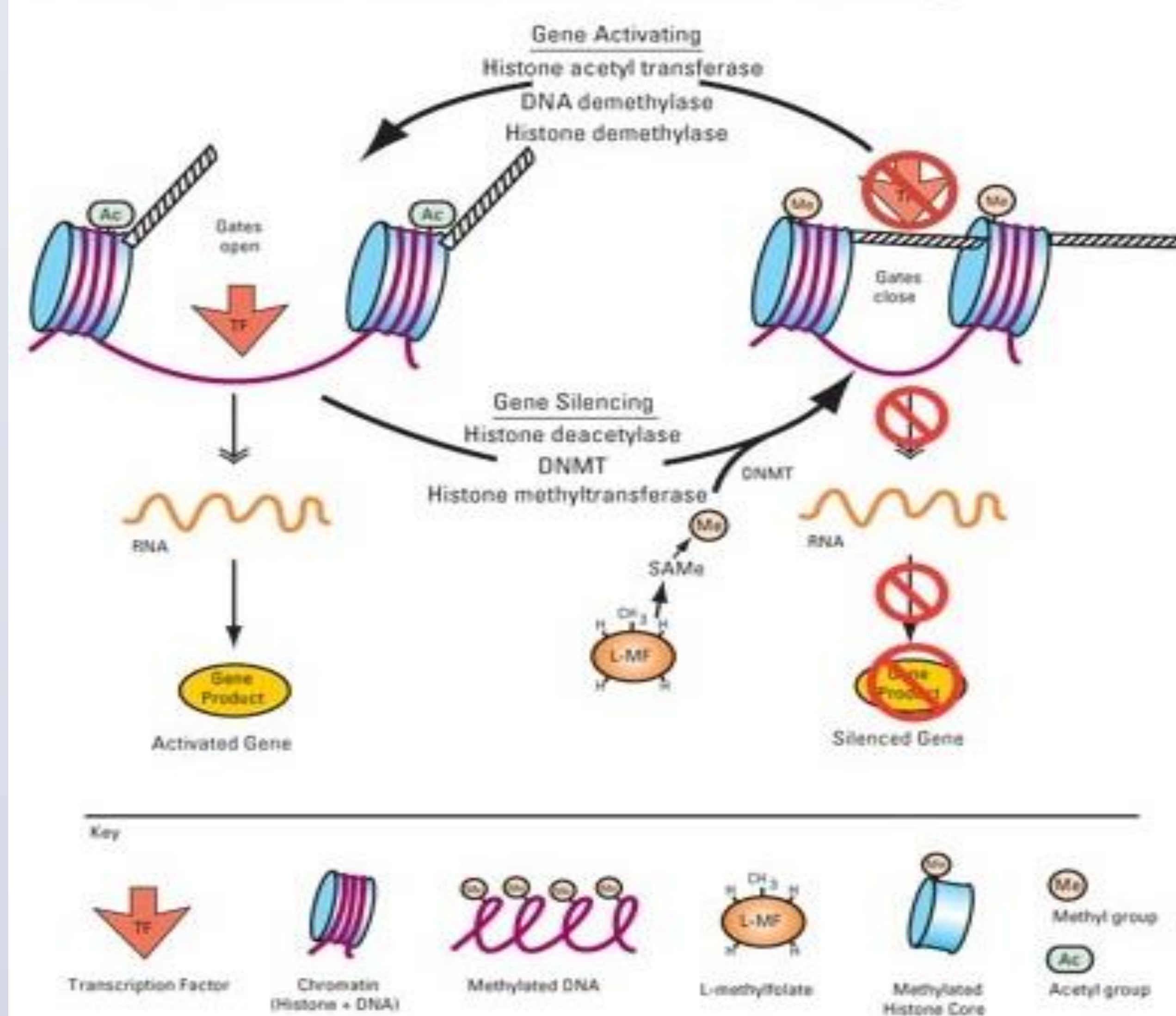
Superviseure du projet : Dre. Frédérique Tesson, Faculté des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa

RÉSUMÉ

L'obésité ainsi que la possibilité de pouvoir réduire son indice de masse corporelle sont largement sous contrôle génétique. Les protéines impliquées dans le transport et le métabolisme des acides gras telles que l'Acyl-CoA synthétase longue chaîne 5 (ACSL5) sont des cibles potentielles pour la mise au point de traitements pharmaceutiques de l'obésité, du diabète et des maladies cardiovasculaires. Il a été démontré qu'un polymorphisme génétique dans le gène de l'ACSL5 était associé à l'efficacité des traitements diététiques pour les femmes avec un surplus de poids. Ce polymorphisme est également associé à la modulation de l'expression du gène de l'ACSL5₁. Dans ce projet de recherche, nous étudions l'épigénétique de ce gène. Il a été démontré préalablement que l'hyperméthylation des gènes est le plus souvent corrélée avec une diminution du taux de transcription génétique. Les souris nourries avec un régime riche en gras vont donner naissance à des souriceaux en surpoids dont le gène de l'ACSL5 est hyperméthylé.

2.

Gene activation and silencing



OBJECTIFS

L'objectif de ce projet de recherche était de comparer la méthylation du gène de l'ACSL5 dans le muscle squelettique et le foie de souriceaux nés de mères nourries avec un régime normal ou riche en gras afin de possiblement faire des liens entre la méthylation de la région promotrice de ce gène et la réponse à une diète alimentaire.

MÉTHODES ET PROTOCOLE

L'extraction de l'ADN a été effectuée à partir de tissus musculaires squelettiques et de foie des souriceaux. Nous avons prévu utiliser le protocole Qiagen EpiTect® MSP Kit pour étudier les méthylation du gène de l'ACSL5 ainsi que le Minitab® pour l'analyses statistique entre les groupes.

RÉSULTATS

Au cours de nos recherches, nous en sommes venus à l'évidence que la méthode d'étude d'épigénétique de Qiagen EpiTect® n'était pas assez sensible pour être en mesure de repérer les méthylation du gène ACSL5. La région du promoteur de ce gène ne contenait pas une assez grande quantité d'îlots de méthylation pour être perçue en utilisant un traitement au sodium de bisulfite. Nous avons obtenu cette information au moyen d'un moteur de recherche de PCR « primer » et de « assays » sur le site de Quiagen. L'accès à un instrument qui permet une lecture plus précise tel qu'un pyroséquenceur aurait donc été de mise.

3.

Search Genome-Wide EpiTect Methyl II PCR Primers

<input type="radio"/> Human	Gene Symbol: ACSL5	
<input checked="" type="radio"/> Mouse	RefSeq #:	Submit
<input type="radio"/> Rat	NCBI Gene ID:	Clear
	miRNA ID:	
Symbol: Acs15	Species: Mouse	Unigene: Mm.292056
Aliases: 1700030F05Rik, ACS2, ACS5, Fac15	Description: Acyl-CoA synthetase long-chain family member 5	
No products found for this gene because there are no CpG islands associated with it in its current prediction.		

Il y a cependant d'autres gènes qui jouent un rôle clé dans la biosynthèse des lipides et la dégradation des acides gras. Par exemple, le gène Rev-erb α , membre de la catégorie Rev-Erb A des récepteurs nucléaires, est un répresseur transcriptionnel qui est abondamment exprimé dans le génome animal.

Celui-ci est exprimé entre autre au niveau du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux. Dans une étude publiée en 2004, des résultats démontraient que la transcription de FAT/CD36 et FABP3 se trouve à être augmentée chez des souris knock-out pour REV-ERB beta₄. FAT/CD36 et FABP3 sont tous les 2 des protéines membranaires qui se lient entre autre aux acides gras à longue chaîne et participent à leur métabolisme. La même base de données nous démontre que le gène Rev-erb α a une assez grande quantité d'îlots de méthylation pour être perçu par la méthode de Qiagen EpiTect®.

CONCLUSION

Comme nous n'avons pas trouvé de méthode accessible pour l'étude de la méthylation du gène ACSL5, nous avons dû nous tourner vers un autre gène, soit le Rev-erb α qui, lui aussi a des fonctions qui sont en partie liées au métabolisme des acides gras. Nous allons poursuivre cette études dans les mois à venir.

REMERCIEMENTS ET COORDONNÉES

J'aimerais remercier ma superviseure Dre. Frédérique Tesson ainsi que Pierrette Bolongo, Abisha Rajkumar, Hannah Nicolas, Stephen Kutcher, Caroline Dicaire et le programme PIRPC de l'Université d'Ottawa.

Laboratoire de génétique, faculté des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa (613)562-5800 # 4726 / 4631

RÉFÉRENCES

- Teng A.C., Adamo K., Tesson F., Stewart A.F. (2007). Functional characterization of a promoter polymorphism that drives ACSL5 gene expression in skeletal muscle and associates with diet-induced weight loss: *Pub Med*, 23(6):1705-9. doi: 10.1096/fj.08-120998
- Qiagen (s.d.). Search Genome-Wide EpiTect Methyl II PCR Primers. Page consultée le 2 janvier 2014, au http://sabiosciences.com/dna_methylation_search.php
- Google image (s.d.). Gene activation and silencing. Page consultée le 2 janvier 2014, au https://www.google.ca/search?hl=en&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1093&bih=521&q=gene+activating+and+silencing&oiq=gene+activating+and+silencing&gs_l=img.3...4497.15075.0.16144.34.15.2.15.0.0.352.2379.2.j10j1j1.14.0...0...1ac.1.32.img..21.13.2010.o9JtdetKemE
- Sathya N. Ramakrishnan, Patrick Lau, Les J. Burke and Geoge E. O. Muscat (2004). Rev-erbB Regulates the Expression of Genes Involved in Lipid Absorption in Skeletal Muscle Cells: *The Journal of Biological Chemistry*. Page consultée le 3 janvier 2014, au <http://www.jbc.org/content/280/10/8651.full>
- Posterpresentation.com (2013). Science poster template. Page consultée le 3 janvier 2014 au, http://www.makesigns.com/SciPosters_Templates.aspx