Caractérisation in vivo (IRM) et in vitro (SRM) du cervelet de la souris TIEG1 KO : analyse structurale et métabolique

Malek Kammoun, Lydie Nadal-Desbarats, Sandra Même, William Même, Frédéric Szeremeta, Frédéric Montigny, Philippe Pouletaut, Yan Le Fur, Malayannan Subramaniam, John Hawse, et al.

▶ **To cite this version:**

Malek Kammoun, Lydie Nadal-Desbarats, Sandra Même, William Même, Frédéric Szeremeta, et al.. Caractérisation in vivo (IRM) et in vitro (SRM) du cervelet de la souris TIEG1 KO : analyse structurale et métabolique. 4e congrès de la Société française de résonance magnétique en biologie et médecine, Société française de résonance magnétique en biologie et médecine, Mar 2019, Strasbourg, France. hal-02069873

HAL Id: hal-02069873
https://hal.utc.fr/hal-02069873

Submitted on 16 Mar 2019

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.

Caractérisation in vivo (IRM) et in vitro (SRM) du cervelet de la souris TIEG1 KO : analyse structurale et métabolique

Malek Kammoun[1], Lydie Nadal Desbarats[2], Sandra Même[3], William Même[3], Frédéric Szeremeta[3], Frédéric Montigny[2], Philippe Pouletaut[1], Yan Le Fur[4], Malayannan Subramaniam[5], John R. Hawse[5], Jean-Marc Constans[6], Sabine F. Bensamoun[1]

[1]*Université de Technologie de Compiègne, CNRS UMR 7338, Biomécanique et Bioingénierie, Compiègne*
[2]*UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France*
[3]*Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR4301, Orléans*
[4]*Centre de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine CNRS-UMR7339 (Aix Marseille)*
[5]*Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA*
[6] *Imagerie et Radiologie Médicale, EA 7516 Chimère, Univ Picardie Jules Verne, CHU Amiens, France*

Contexte: TIEG1 "TGFb Inducible Early Gene 1" est un facteur de transcription à doigt de zinc de la famille des « Krüppel-like factor » (KLF10). L'invalidation du gène TIEG1 entraine des changements des propriétés fonctionnelles[1], structurelles (hypertrophie, texture)[2] et métaboliques[3] au sein des muscles squelettiques. De plus, TIEG1 est impliqué dans le développement des cellules cérébrales[4]. Ainsi, l'objectif de cette étude est d'analyser le rôle de ce gène dans le cervelet qui joue un rôle important dans le contrôle moteur et les fonctions liées au mouvement.

Matériel et Méthode: Des coupes axiales de cerveau ont été réalisées sur 20 souris (10 KO (Knock Out) TIEG1 et 10 WT : Wild-type) in vivo à 9,4T (94/20 USR Bruker Biospec) à l'aide d'une séquence d'écho en gradient (Flash) pour une durée d'acquisition de 1 min. Ces images ont été analysées avec différentes méthodes d'analyse de texture. Des images pondérées en diffusion ont ensuite été réalisées, sur 10 souris (5 KO TIEG1 et 5 WT), dans les trois directions x, y et z en utilisant une séquence écho spin. Les coefficients de diffusion apparents (ADCx, ADCy et ADCz) ont été calculés en utilisant le logiciel Paravision 5.1. D'autre part, des analyses métabolomiques ont été effectuées 1) in vivo, en SRM à 9,4T sur 24 souris (12 WT et 12 TIEG1 KO) et 2) in vitro ^{1}H NMR sur 10 souris (5 WT et 5 TIEG1 KO) en utilisant un spectromètre (14T, Bruker DRX 600MHz cryosonde). Les aquisitions in vivo ont été réalisées avec une séquence PRESS de 17min, pour enregistrer les spectres 1H localisés dans un voxel cubique (3x3x3 mm) placé au niveau du cervelet. Les spectres ont été quantifiés à l'aide de la méthode quest (logiciel CSIAPO, CRMBM, Aix Marseille). Concernant, les analyses ^{1}H NMR (in vitro), les cervelets des souris WT et TIEG1 KO ont été lyophilisés avant d'être extraits par un mélange MeOH/CHCl3/H2O ratio 1 :1 :1. La phase polaire contenant les métabolites est récupérée et évaporée avant d'être analysée. Les échantillons ont été reconstitués dans un tampon phosphate deutéré (pH=7,4). Après post-traitement spectral et découpage des spectres, une analyse statistique multivariée (SIMCA-P+, version 13.0, Umetrics, Umea, Sweden) a été réalisée.

Résultats: L'analyse de texture a montré que l'invalidation du gène TIEG1 entraîne des changements dans le profil de texture du cervelet en fonction du génotype. Les résultats de diffusion ont montré une différence significative ($p < 0,01$) entre les cervelets WT et TIEG1 KO selon l'axe y et aucune différence selon les deux autres axes. Les analyses métaboliques in vivo montrent une différence significative ($p < 0,009$) uniquement pour le Myo-Inositol entre les deux génotypes. Cependant, l'analyse ^{1}H NMR (in vitro) montre une différence de profil spectral entre les cervelets des souris WT et TIEG1 KO, notamment le lactate ($p < 0,01$) et certains acides aminés comme l'alanine, valine, isoleucine, tyrosine ($p < 0,05$).

Discussion: Cette étude a montré des modifications structurales et des dérégulations métaboliques du cervelet engendrées par l'inhibition du gène TIEG1. Les métabolites (NMR) permettant la différenciation entre WT et TIEG1 KO sont impliqués dans le métabolisme énergétique, les acides aminés branchés (Leucine, Isoleucine, Valine), et dans les désordres osmotiques tel qu'une dérégulation du Myo-inositol, également observé en SRM.

Références:

1. Kammoun M et al. PloS one 2016; 2. Kammoun M et al. Muscle Nerve 2016. 3. Kammoun M et al. Neuro Disorders 2017; 4. Alvarez-Rodriguez R et al. The Journal of biological chemistry 2007.