

Dynamique de l'organisation des triades

Muriel Sébastien, Éric Denarier, Julie Brocard, Oriana Sarrault, Didier Grunwald, Isabelle Marty, Julien Fauré

La cellule musculaire est organisée afin d'optimiser la contraction. Elle est majoritairement constituée de myofibrilles, les éléments contractiles du muscle. L'influx nerveux provenant du motoneurone se transforme en un relâchement de calcium au niveau des triades, une structure membranaire particulière composée de l'accolement de deux citernes terminales de réticulum sarcoplasmique de part et d'autre d'un tubule transverse, une invagination de la membrane plasmique [1]. Le complexe de relâchement du calcium, exclusivement localisé à la triade, permet les relâchements de calcium nécessaires à la contraction du muscle. Ce complexe est composé principalement de deux canaux calciques physiquement associés [2] et ancrés face à face dans leurs membranes respectives : le récepteur des dihydropyridines dans la membrane du tubule transverse et le récepteur de la ryanodine dans la membrane du réticulum sarcoplasmique. D'autres protéines régulatrices telles que la junctine, la calséquestrine ou la triadine [3] leurs sont associées.

Le bon fonctionnement du muscle dépend donc de la structure de la triade et de la localisation précise des protéines du complexe de relâchement du calcium. Or, les mécanismes de mise en place et d'adressage des protéines vers la triade sont peu connus.

Des mutations de protéines du complexe de relâchement du calcium entraînent des pathologies des muscles squelettiques comme les myopathies à cores centraux (CCD) [4]. L'hypothèse physiopathologique la plus courante est celle d'une dérégulation des relâchements de calcium réalisés par le récepteur de la ryanodine, mais un mauvais adressage d'une des protéines du complexe de relâchement du calcium pourrait également avoir des conséquences importantes sur la fonction du complexe. Cette hypothèse est peu étudiée en raison du manque d'informations fondamentales sur les processus de mise en place de la triade. Pour étudier ces processus et l'adressage des protéines du complexe de relâchement du calcium à la triade, nous avons choisi comme protéine modèle la triadine. La triadine interagit directement avec le récepteur de la ryanodine et la calséquestrine, indirectement avec les microtubules, et elle est capable de multimériser. Ces trois types d'interactions pourraient favoriser un

rôle d'ancrage de la triadine pour les autres protéines du complexe [5, 6].

Pour ces études, nous avons développé un modèle expérimental basé sur l'expression grâce à des transductions virales de chimères fluorescentes de la triadine dans des myotubes de souris KO pour la triadine, différenciés *in vitro*. Ce modèle cellulaire nous permet d'étudier, d'une part, la mise en place des triades, et, d'autre part, l'adressage et le trafic de la triadine à différents stades de développements/différenciation des cellules. Le suivi par vidéomicroscopie de la triadine fluorescente permet d'observer la présence de triades dès les premiers jours de différenciation, mais ces triades sont dispersées dans les myotubes. L'organisation des triades se fait progressivement dans les jours suivants pour atteindre leur positionnement final à l'interface des bandes A et I, et ce processus semble dépendant du réseau de microtubules. Afin de suivre plus en détail le devenir de quelques molécules, nous avons également développé des chimères photoactivables (PAGFP) [7]. Nous avons ainsi pu suivre le trafic de ces molécules. Par rapport à un marqueur du réticulum diffusant librement, la triadine diffuse dans les membranes du réticulum tout en présentant une rétention au niveau des triades. Différents domaines de la triadine semblent être impliqués dans ce mécanisme de rétention.

En conclusion, nous avons pu observer que l'organisation des triades le long des sarcomères dépend du réseau de microtubules, et que, malgré l'idée générale d'une structure musculaire figée, la triadine est bien mobile dans les membranes du réticulum, tout en étant retenue à la triade. Ces résultats pourraient aboutir à un modèle applicable à l'ensemble des protéines du complexe de relâchement du calcium du réticulum sarcoplasmique. La compréhension des mécanismes de mise en place des protéines du complexe de relâchement du calcium dans la triade est essentielle pour mieux aborder la physiopathologie de certaines myopathies. Mon travail permet d'approfondir les connaissances fondamentales sur la physiologie musculaire ainsi que de disposer de modèles supplémentaires d'étude de mutations des gènes du complexe de relâchement du calcium (Figure 1).

Muriel Sébastien
Julie Brocard
Oriana Sarrault
Didier Grunwald
Isabelle Marty

Cellular Myology
and Pathologies, Grenoble
Institute of Neurosciences,
Inserm U1216, Grenoble,
France

Eric Denarier
Physiopathology
of the Cytoskeleton,
Grenoble Institute
of Neurosciences, Inserm
U1216, Grenoble, France

Julien Fauré
Cellular Myology
and Pathologies, Grenoble
Institute of Neurosciences,
Inserm U1216, Grenoble,
France
CHU Grenoble,
Biochemistry
and Molecular Genetics,
Grenoble, France

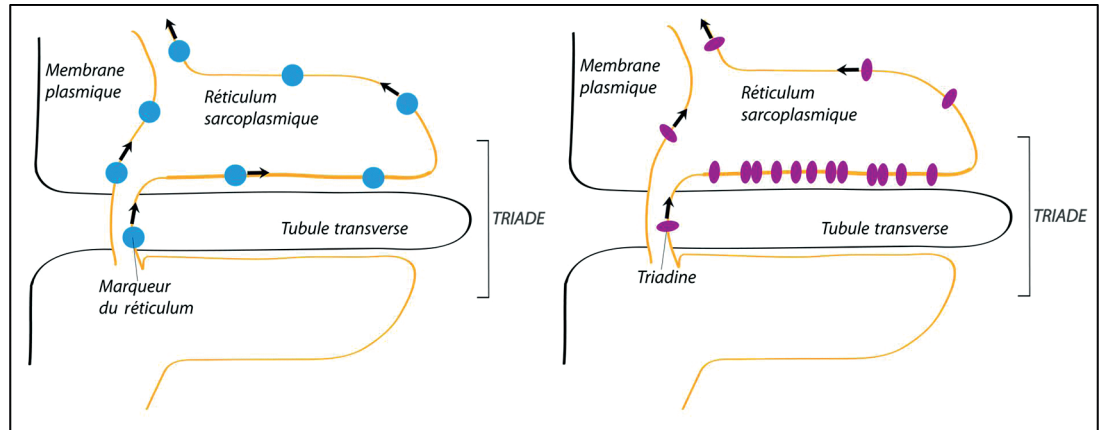


Figure 1
Dynamique des protéines dans la membrane du réticulum des cellules musculaires. Une protéine marqueur du réticulum (rond bleu à gauche) entre, sort et diffuse dans la triade de la même manière que dans le réticulum, tandis que la triadine (ovale rose à droite) tout en circulant dans la membrane du réticulum est ralentie au niveau de la triade.

Dynamics of triad organization

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Flucher BE. Structural analysis of muscle development: transverse tubules, sarcoplasmic reticulum, and the triad. *Dev Biol* 1992 ; 154 : 245-60.
2. Marty I, Robert M, Villaz M, et al. Biochemical evidence for a complex involving dihydropyridine receptor and ryanodine receptor in triad junctions of skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 2270-4.

3. Marty I. Triadin regulation of the ryanodine receptor complex. *J Physiol* 2015 ; 593 : 3261-6.
4. MacLennan DH, Zvaritch E. Mechanistic models for muscle diseases and disorders originating in the sarcoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1813 : 948-64.
5. Fourest-Lieuvin A, Rendu J, Osseni A, et al. Role of triadin in the organization of reticulum membrane at the muscle triad. *J Cell Sci* 2012 ; 125 : 3443-53.
6. Cusimano V, Pampinella F, Giacomello, Sorrentino V. Assembly and dynamics of proteins of the longitudinal and junctional sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 4695-700.
7. Patterson GH, Lippincott-Schwartz J. A photoactivatable GFP for selective photolabeling of proteins and cells. *Science* 2002 ; 297 : 1873-7.