

END-10

Handicap Neu Physiopathologie, Pharmacolog

LA DYSTROPHINE, UN MASTODONTE TRÈS AGILE !

Une collaboration pluridisciplinaire entre quatre équipes de recherche britanniques et françaises a permis d'observer pour la première fois, au sein du muscle vivant et en temps réel, les mouvements de la protéine Dystrophine dont le défaut est impliqué dans certaines myopathies. La révélation d'une mobilité inattendue de la protéine pose les bases expérimentales nécessaires à l'étude in vivo des formes alternatives de Dystrophine pouvant servir à d'éventuelles thérapies géniques. Cette étude est publiée dans la revue eLIFE.

Publié en octobre 2015

Les dystrophies musculaires liées à l'absence de Dystrophine, dont les myopathies de Duchenne et de Becker, sont pour le moment incurables et certaines sont létales. La thérapie génique pour traiter les patients atteints de dystrophie musculaire fait l'objet d'efforts internationaux intenses. Cependant, les résultats sont mitigés car la taille

extrêmement grande de cette protéine rend techniquement difficile son transfert dans le muscle des patients et des formes plus courtes ont été testées.

Dans le but de mieux comprendre le fonctionnement de la Dystrophine, des chercheurs du King's College London, de l'University of Surrey, du Laboratoire Biothérapies des Maladies Neuromusculaires à Université de Versailles et du Centre de Biologie du Développement à Toulouse, ont couplé la protéine humaine à un fluorophore avant de l'introduire dans le muscle du poisson-zèbre. Ce modèle biologique a été choisi pour sa transparence permettant ainsi de visualiser la Dystrophine au travail au sein du muscle. Les mouvements de la Dystrophine ont pu être observés grâce au développement d'une nouvelle stratégie d'analyse des données fournies par la technique de FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) qui permet de mesurer la diffusion et la liaison des protéines au sein des cellules. La protéine apparaît beaucoup plus mobile qu'attendu pour une molécule de cette taille. En effet, Dystrophine, avec son poids de 430 kDa, est un mastodonte que l'on imaginait rester de manière permanente à la membrane des cellules musculaires pour en assurer l'intégrité au cours des cycles de contraction-relaxation. L'observation en temps réel a permis de démontrer que certaines molécules de Dystrophine s'attachent et se détachent rapidement de la membrane des cellules musculaires.

Ce résultat inattendu pose de nombreuses questions. Cette dynamique est-elle liée à la fonction structurelle de la Dystrophine ? Traduit-elle une fonction jusque-là insoupçonnée ?

Les informations nouvelles apportées par cette étude sur la physiologie de la Dystrophine permettent d'établir un protocole expérimental pour tester la dynamique des différentes formes courtes de Dystrophine, directement dans les cellules musculaires, avant d'éventuels tests en thérapie génique. Ceci permettra également de mieux comprendre le rôle des différents domaines de la Dystrophine et de leur influence sur sa dynamique au sein des cellules. Il deviendra ainsi possible de mieux saisir le lien entre les différentes mutations connues de la Dystrophine et les divers degrés de sévérité de la maladie observés chez les patients.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Figure : Une nouvelle dynamique de Dystrophine à la membrane. La Dystrophine est présente sous trois formes: cytoplasmique (marron), attachée mobile (bleu) et attachée stable (vert). Le passage de l'état cytoplasmique à l'état attaché mobile (flèches

pleines), limité par la diffusion, se fait en l'espace de quelques secondes. La Dystrophine à l'état attaché stable reste liée à la membrane au minimum quelques minutes. Les flèches pointillées représentent trois mécanismes possibles aboutissant à la formation du complexe stable : (1) via une forme attachée mobile, (2) directement depuis la forme cytoplasmique, (3) par attachement à la membrane dès la synthèse protéique via une localisation de l'ARN proche de la membrane. Ces trois possibilités ne sont pas mutuellement exclusives.

© Fernanda Bajanca

> En savoir plus

In vivo dynamics of skeletal muscle Dystrophin in zebrafish embryos revealed by improved FRAP analysis.

Bajanca F, Gonzalez-Perez V, Gillespie SJ, Beley C, Garcia L, Theveneau E, Sear RP, Hughes SM.

Elife. 2015 Oct 13;4. doi: 10.7554/eLife.06541.

> Contact chercheur

Luis Garcia

Cyriaque Beley

END-ICAP

UMR 1179, UFR des Sciences de la santé

2 avenue de la Source de la Bièvre

78180 Montigny-le-Bretonneux

Tel. : 01 70 42 95 15

Fernanda Bajanca

Eric Theveneau

Centre de Biologie du Développement

CNRS UMR 5547, Université Paul Sabatier

118 Route de Narbonne, Bat 4R3-b3

31400 TOULOUSE

Tel. : 05 61 55 60 26