

Triadine

INTRODUCTION

Dans les années [1990 les recherches chez le lapin](#), animal modèle de choix pour les études sur le muscle, permettaient des avancées significatives sur nos connaissances au niveau de la jonction Triadique. En particulier on venait **d'isoler de nouvelles protéines**. On parle alors plus précisément de protéines localisées dans la zone [dite «junctional foot protein ; \(=JFP\)»](#). Diverses techniques sont mises en œuvre comme les colonnes d'immuno affinité ou l'overlay. On va ainsi isoler en particulier une nouvelle protéine dont le poids moléculaire est **d'environ 95 kDa** qui sera alors authentifiée comme un partenaire intégral du domaine de jonction des citernes terminales (TC) du Réticulum Sarcoplasmique.

Comme un anticorps spécifique monoclonal avait été produit contre cette protéine, (codifié : GE 4.90), il a été possible de mieux localiser cette protéine. On va ainsi la baptiser **Triadine**, et définir sa présence précisément au niveau des Citernes Terminales, au niveau des structures nommées triades et cela dans des conditions non-dénaturantes.

La Triadine

Cette protéine avec un poids moléculaire apparent de 95 kDa est d'écrite comme susceptible de former des homo-oligomères qui se stabilisent via des ponts dissulfures. On parle alors de **la Triadine** non pas au sein des T-tubules ou de la partie longitudinale du Réticulum Sarcoplasmique mais seulement [au niveau des Citernes Terminales \(TC\) du Réticulum Sarcoplasmique](#). Puis toujours en utilisant cet anticorps monoclonal, c'est au niveau de la Dyade [qu'une protéine similaire va être clairement identifiée](#) au sein du **muscle cardiaque**

En 1993 un travail de nouveau au niveau **du muscle de lapin** permet de publier la séquence primaire de la [Triadine](#). Peu de temps plus tard, en 1995, on va identifier **chez l'homme** une protéine [de taille similaire dont le gène](#) se trouve localisé sur le **chromosome 6**.

Enfin des études **chez le lapin** permirent de comparer la Triadine de muscle squelettique (référéncée *SKM* de 95 kDa) avec des séquences de protéines isolées à partir du **muscle cardiaque du même animal** mais ayant approximativement des poids moléculaires de 32, 35, et 75 kDa pour les formes dites CT1, CT2, et CT3 respectivement. La divergence de ces structures fut établie à partir [du résidu 264 de la séquence de la Triadine du muscle squelettique de lapin](#).

Cette étape démontrait que chez le lapin il existait bien **des Triadines longues** dans le muscle squelettique et **des Triadines plus courtes** dans le muscle cardiaque mais que les séquences primaires de [ces dernières étaient légèrement divergentes](#). On va alors cloner et caractériser les [Triadines de muscle cardiaque de lapin](#). Mais cependant c'est la protéine référencée comme la [Triadine 1 qui apparaît comme étant la forme prédominante](#) dans les cœurs de mammifères.

Puis en 2000 on va identifier dans le [muscle squelettique de Rat](#) une forme courte légèrement différente avec seulement 51 kDa mais cependant très similaire à la Triadine de 95 kDa. La nomenclature proposée va alors indiquer le poids moléculaire apparent **de l'isoforme de Triadine**. On parle alors de **Trisk 95** et **Trisk 51**, signifiant en fait (**TRI**adin, **S**keletal

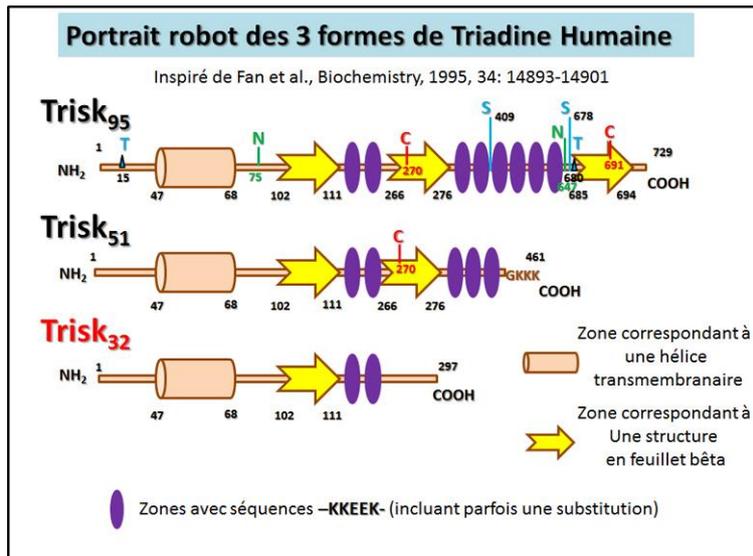
muscle), ceci notamment en ce qui concerne le **muscle squelettique**. Par ailleurs dans le **muscle cardiaque** on va privilégier la nomenclature suivante avec **CT (Cardiac Triadin)** C'est en 2001 que **chez la souris** des formes [plus courtes de Triadines](#) (environ 40 kDa), sont clonées avec une terminologie correspondant à **Triadine 1, 2 et 3**. **Chez l'homme** on va identifier une première séquence de la Triadine avec seulement 729 résidus pour un poids moléculaire de 81 kDa. On adopte alors la **terminologie Trisk** pour les Triadines. Elle est donc codifiée comme [la forme Trisk 95](#). Puis **chez l'homme** on va identifier une autre forme de Triadine référencée actuellement comme la forme **majeure de Triadine du muscle**. C'est la « **Trisk 51** », tout en indiquant que chez l'homme les formes [Trisk 95 et Trisk 51 proviennent du même gène mais avec des épissages alternatifs différents](#). Le C-terminal de la Trisk 51 humaine est unique et possède la séquence C-terminale **GKKK**.

Ainsi ces 2 isoformes de Triadine semblent être exclusivement exprimées **dans le muscle squelettique chez l'homme**. Cependant, chez le rat il y aura des formes plus courtes qui seront identifiées comme [Trisk 49, Trisk 32](#) (cette dernière étant associée comme similaire à la forme codifiée CT1). **Chez l'homme** cette forme **Trisk 32** va être identifiée comme exprimée **dans le muscle cardiaque**. Ainsi comme attendu avec **les données de ces diverses séquences de Triadines**, tous les anticorps dirigés contre la partie N-terminale des Triadines reconnaîtra toutes les isoformes, tandis qu'un anticorps dirigé contre une séquence C-terminale sera spécifique pour l'isoforme considérée.

Tableau récapitulatif des séquences des diverses formes de Triadines			
Protéine	Taille	Gène	site d'expression
TRDN	82 kDa	6q22-q23	membrane RS (muscle)
	51 kDa		membrane RS (coeur)
	33 kDa		membrane RS

Les données de **séquences sur les Triadines humaines** sont réunies dans le tableau ci-dessous avec comme **abréviation TRDN**. On trouvera également divers lien direct pour plus d détails sur la base SwissProt avec les codes respectivement de : [Q13061](#) ; [Q81VK2](#) ; [A5D6W5](#).

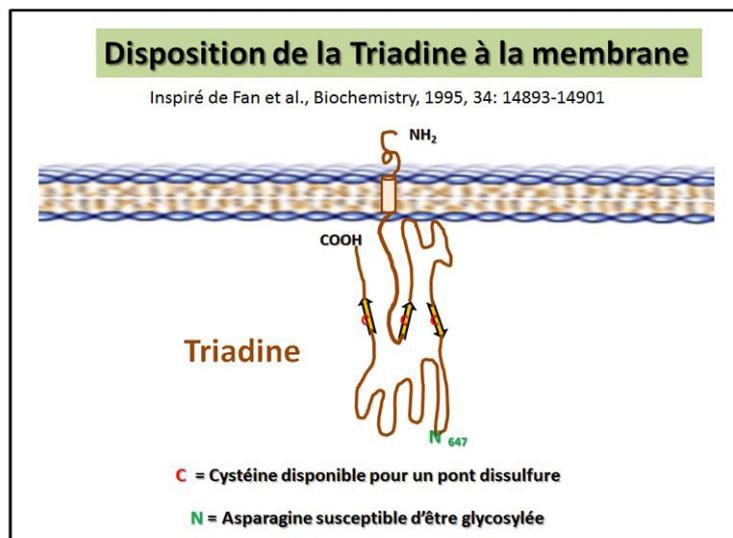
Il existe par ailleurs dans les banques de données concernant la famille des Triadines chez l'homme, quelques séquences prédictives qui ont parfois été identifiées sous formes de transcrits courts avec un poids Moléculaire apparent d'environ 20 à 40 kDa. ([voir lien indiqué](#))



Un portrait-robot des 3 majeurs isoformes de Triadine est présenté ci-dessous avec les informations suivantes : Le résidu Méthionine en première position est éliminé au cours de la maturation de la protéine. Les Triadines sont des glycoprotéines. Les 2 sites majeurs de glycosylation sont indiqués et concernent des résidus asparagines (N=colorés en vert).

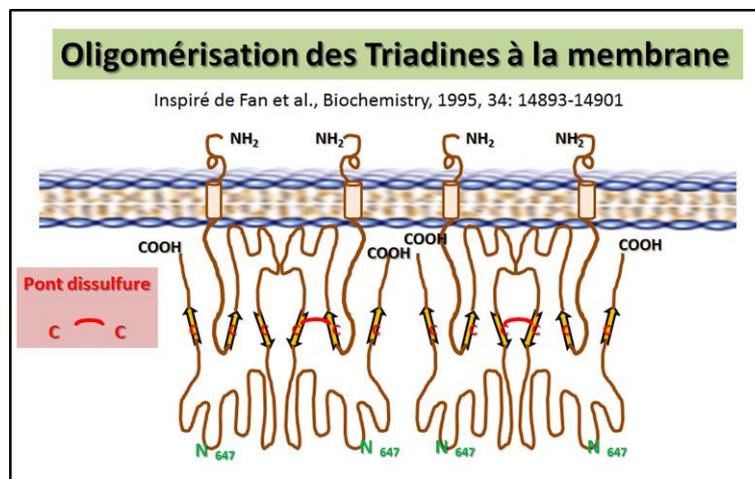
Des sites de phosphorylations concernant des résidus Sérine (S) et des Thréonine (T) sont également identifiés (Colorés en bleu). Il existe un seul segment transmembranaire qui va diviser la protéine en 2 segments inégaux. Un court segment N-terminal d'environ 50 résidus, et une large portion C-terminale qui constitue le corps de la protéine. C'est cette portion C-terminale plus ou moins longue qui va différencier les diverses isoformes de Triadine.

Les résidus Cystéine potentiellement impliqués dans des ponts dissulfures inter chaînes sont colorés en rouge. Les zones violettes concernent une séquence bien particulière composée des résidus **KKEEK**, (avec une possibilité de substitution permise), que l'on va trouver de manière répétitive tout au long de ces séquences. Les 2 zones en feuillet bêta sont colorées sous forme de **flèches en jaune**.



La localisation au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique et la position des segments N- et C-terminaux par rapport à la partie transmembranaire, et vis-à-vis de la partie cytoplasmique versus la partie interne du réticulum a été relativement exhaustivement étudiée. Toutes ces données figurent [dans l'article en référence](#) en adaptant les données déjà [acquises par Knudson](#) dans ses travaux pionniers sur le sujet. Un schéma montre la disposition des feuillet bêta comportant des résidus Cystéine disponibles pour un pont dissulfure et la présence d'un asparagine susceptible d'être glycosylée comme dans le schéma ci-contre.

Une image précise de la distribution de la Triadine de muscle squelettique comme étant une glycoprotéine associée au Réticulum Sarcoplasmique est [donnée dans l'article en référence](#). On va ainsi progressivement déterminer que, dans la séquence de la Triadine, il existe des ponts dissulfures qui vont stabiliser la [formation d'homo-oligomère de Triadine](#).



Les feuillet bêta étaient proposés comme transmembranaires avec les cystéines susceptibles de réaliser ainsi des ponts dissulfures inter chaînes voisines de différentes Triadines, tandis que la glycosylation de l'Asparagine en position 647 serait positionnée dans la lumière du réticulum sarcoplasmique. L'illustration ci-dessous propose un arrangement potentiel au niveau **des formes longues de Triadine comme Trisk95** (consulter l'article en référence dans l'illustration [pour avoir la disposition des Triadines initialement proposée.](#)) Un assemblage Oligomérique est schématisé dans la figure présentée ci-contre.

Les partenaires de la Triadine

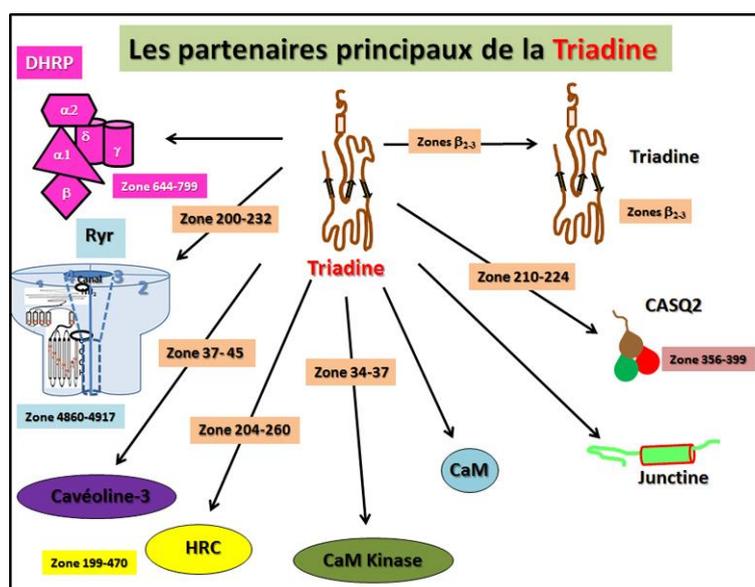
La Triadine est capable de se lier avec le récepteur à la dihydropyridine (DHPr). Des expériences, utilisant différentes protéines de fusion pour divers segments de Triadine, mettent en évidence une association pour [la zone DHPr-644-799](#). Toujours en utilisant divers segments de Triadine, sous forme de divers peptides de synthèse bactérienne, il est mis en évidence une association [avec le récepteur à la Ryanodine](#). Cette association avec le récepteur à la Ryanodine fut progressivement affinée et la participation d'une portion du récepteur possédant des résidus chargés négativement, ([RyR1, zone 4860-4917](#)), est définie comme impliquée dans la zone d'interaction avec une structure en boucle de la Triadine.

Puis, si la liaison avec le récepteur à la Ryanodine est bien confirmée, un autre travail rapporte une association avec une [protéine musculaire différente, la Calséquestrine](#). Des feuillettes bêta, sont en fait les acteurs principaux de l'association entre la Calséquestrine et la Triadine. Il y a mise en évidence de l'existence d'une association polaire entre les 2 partenaires. Pour cela il y a participation d'une zone d'environ 15 résidus de la Triadine ([séquence 210-224](#)), contenant la [séquence KKEEK](#) (ou une substitution est possible) avec probablement la région C-terminale riche en résidus acides de la Calséquestrine ([zone 356-399](#)).

On identifie alors un [complexe macromoléculaire autour de la Calséquestrine](#). Au niveau de la partie interne du Réticulum Sarcoplasmique (lumière), il existe une association entre la protéine dite « HRC =Histidine-Rich Ca-binding protein) et la Triadine. Cette association fait participer la région riche en Histidine de la [protéine HRC \(zone 199-470\)](#), avec la région 204-260 de la Triadine. Le domaine cytoplasmique de la Triadine du muscle rapide de lapin est phosphorylable au niveau de résidus Tyrosines via la protéine kinase spécifique dite « CaM protein kinase ». La région [N-terminale de la Triadine \(zone 34-37\)](#) participe à l'association avec cette kinase.

La [cavéoline-3](#) est décrite comme une protéine qui fait partie du [complexe de protéines impliquées dans la régulation calcique dans la zone membranaire proche](#) de la région d'ancrage de la **Triadine**. Enfin un [partenaire supplémentaire, la Junctine](#), va être mis en avant pour son implication dans la [relation avec la Calséquestrine](#). Ainsi on parle vraiment de **la Triadine et de la Junctine** comme des protéines, faisant [partie intégrante des protéines membranaires du Réticulum Sarcoplasmique](#) et pouvant participer, entre autre, à une interaction avec la Calséquestrine.

Les Triadines sont ainsi conçues comme des protéines capables [de moduler l'activité de la RyR](#), de sorte que toutes les modifications capables de changer son niveau d'expression permettront de réduire la libération de Calcium au sein du réticulum Sarcoplasmique. Une récente revue présente la liste des organelles cellulaires en relation avec l'homéostasie calcique ainsi que les [différentes protéines que l'on a identifiées à ce jour dans ces divers compartiments cellulaires](#).

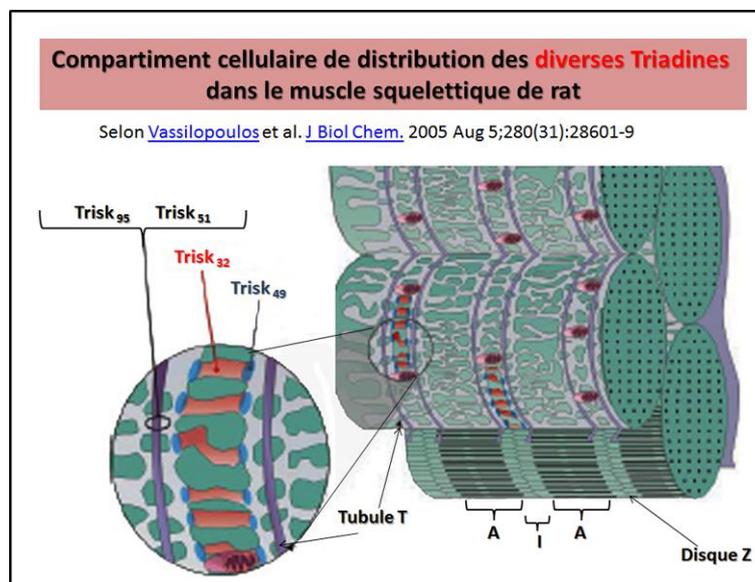


On peut donc par ailleurs considérer que la [structure membranaire du Réticulum membranaire abrite le canal tétramérique dit RyR](#) mais se trouve également en interaction directe et / ou indirecte avec les ions calcium/ magnésium, [mais aussi avec les protéines suivantes](#) : la kinase PKA, la protéine de liaison FK506 (=FKBP12 and 12.6), la Calmoduline (CaM), la kinase de type II, Calcium/CaM-dépendante, la Calséquestrine (CSQ), la Triadine et la Junctine. Une illustration simplifiée donne une idée de l'éventail varié de partenaires autour de la Triadine.

Rôle de la Triadine

Devant la multiplicité des formes de Triadine, il se pose alors la question : « [Pourquoi ces multiples formes de Triadine ?](#) » On va alors progressivement bien identifier [la distribution des Triadines au niveau du muscle squelettique](#) Puis on va réaliser la topographie des diverses versions de [Triadine au niveau du muscle cardiaque](#). Des [informations indiquent que le couplage fonctionnel](#) entre d'une part la protéine dite « TRPC3 » et le récepteur spécifique « RyR1 » est impliqué dans le processus de régulation de l'expression de l'ensemble des protéines clés de la Triade.

Il existe un rôle régulateur pour la protéine référencée [comme "Histidine-rich Ca binding protein"](#) [pour permettre la séquestration du calcium](#) dans le Réticulum Sarcoplasmique au niveau de son implication dans la **fonction cardiaque avec la Triadine et/ou la Junctine**. On va également constater qu'une [mauvaise glycosylation de la Triadine](#) provoquera un processus de dégradation de la Triadine cardiaque. Puis au fil de nos connaissances, si la Triadine n'est pas remise en cause pour [sa participation à l'architecture de la membrane du réticulum sarcoplasmique](#), une controverse apparaît quant à son identification comme une protéine appartenant strictement à la triade proprement dite.



Chez le rat, la distribution musculaire des divers types de Triadine va ainsi être proposée comme cela est présenté dans l'illustration ci-dessous. Selon l'isoforme de Triadine concernée, on identifie bien des localisations différentes pour les diverses Triadines (**Trsk**). On aura aussi bien les formes longues au sein de la zone des protéines dites Triadiques, tandis que des formes plus courtes sont localisées dans des zones bien précises de la fibre musculaire, (voir illustration et détails indiqués [dans l'article en référence](#)

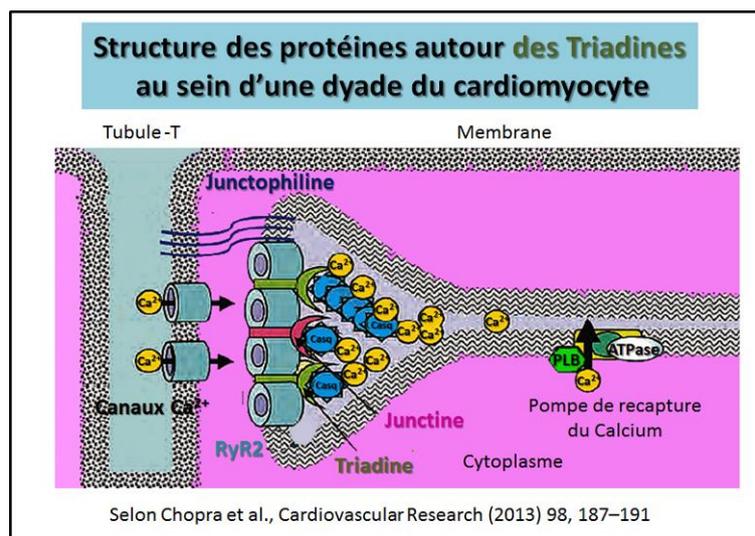
Progressivement la Triadine va s'imposer comme un nouvel acteur important dans [le processus du couplage entre excitation et contraction](#) d'un muscle. Ces avancées sur la [fonction précise des Triadines](#) seront obtenues par l'analyse de 2 types de [souris KO \(knock-out\)](#) pour le gène de la Triadine. On va en déduire un rôle essentiel de la Triadine dans le processus de l'[arythmie cardiaque ou dans l'établissement d'une faiblesse musculaire](#). Cela confère donc à la **Triadine**, une importance majeure au niveau du muscle cardiaque mais également au niveau du muscle squelettique.

Triadine et Pathologies

Des premiers résultats indiquèrent que dans le cas de cardiomyopathies familiales dilatées un tel défaut pouvait être en relation avec un gène dont le locus se situait [sur le chromosome 6 en position 6q23](#). Chez le rat, une surexpression de la Triadine va stimuler [le couplage entre le processus d'excitation-contraction](#). Ce processus va [conférer au muscle cardiaque une prédisposition à une fréquence plus élevée d'arythmie](#).

Des études comparatives entre des muscles normaux et des muscles dysgéniques montrent l'importance des Triadines dans l'organisation et la [fonction des canaux calciques au niveau du Réticulum Sarcoplasmique](#). Puis le cas particulier de la souris sur exprimant la Triadine cardiaque, les analyses montrent un [impact de l'abondance de Triadine sur l'hypertrophie du Cœur](#). Pour le muscle squelettique c'est l'[altération de l'expression de la Triadine 95](#) qui dans le cas d'une culture cellulaire, va permettre de détecter des perturbations dans les flux calciques au niveau de la cellule musculaire. On va également observer dans le cas de [Cardiomyopathie dilatée, une relative baisse de l'abondance de la Triadine](#) et de la Calstabile-2 chez le chien de race « Great Dane ».

Une **mauvaise glycosylation** de la Triadine semblait indiquer que ce défaut contribuait à une [dégradation plus rapide de la Triadine cardiaque](#). Progressivement les données obtenues par de [nombreux travaux de recherches indiquaient que la Triadine semblait nécessaire, mais pourtant pas indispensable](#), à une fonction normale du muscle.



Cependant chez l'homme le récent travail sur la Triadine démontre que l'on a bien [des mutations spécifiques qui affectent une isoforme courte de la Triadine](#). Les conséquences sont décrites dans le détail dans la référence indiquée. Une illustration permet de mieux

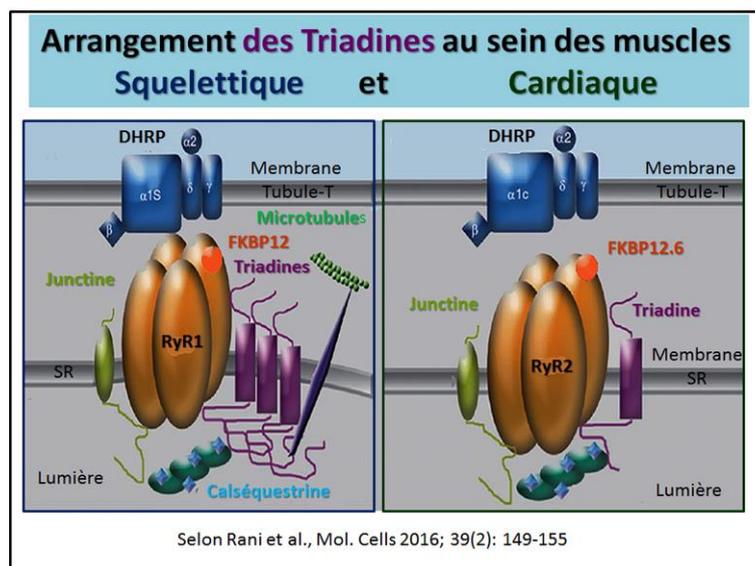
localiser l'impact potentiel des 2 mutations référencées sur la **Triadine Humaine de type Trisk32** (voir article en référence sur les [mutations de la Triadine](#) .) Les plus récentes mutations sont également intégrées sur ce schéma de la Triadine au sein de la membrane.

Les dernières découvertes sur ce sujet montrent en effet l'existence d'un impact relativement important de l'absence de Triadine, mais également de la Junctine, comme facteur d'une augmentation de la [lésion cardiaque suite à un processus d'ischémie-reperfusion](#). Par ailleurs il paraît aujourd'hui évident que le [rapport « Triadine / Calséquestrine » est un facteur modulateur critique](#) de la **signalisation calcique au sein du réticulum Sarcoplasmique**.

De nombreux détails figurant dans le travail présenté sur l'[organisation de la Triade au niveau du muscle squelettique](#) et sur le **rôle de la Triadine** dans l'organisation du Réticulum. L'[absence conjointe de la Triadine et de la Junctine chez la souris](#) indique le rôle particulier et spécifique de chacune de ces 2 protéines pour **ce qui concerne l'ancrage des Calséquestrine** sur le Réticulum Sarcoplasmique dit « de jonction »(jSR) et plus largement sur l'homéostasie du calcium. Des détails et des illustrations permettent de mieux illustrer l'exacte [zone d'interaction entre le récepteur de la Ryanodine et la Triadine](#) en particulier avec la séquence des résidus 200 à 232 de la Triadine (voir schéma des partenaires).

Avancées depuis 2013

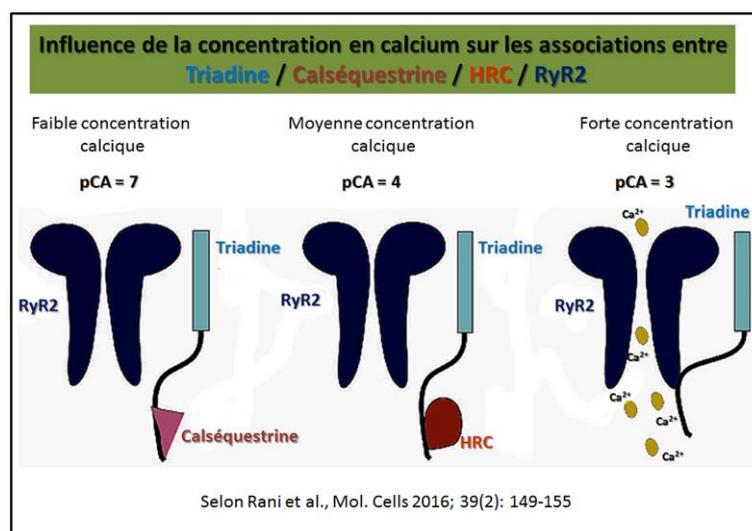
Une approche [plus précise des arythmies ventriculaires](#). Mise en avant du rôle majeur de la Triadine dans la signalisation autour du calcium dans le cœur. Des travaux antérieurs ont suggérés un rôle possible de la protéolyse calcium-dépendante dans le processus de découplage des dihydropyridine récepteurs (RyRs) ou de la Triadine au sein des structures impliquées dans le muscle. Cependant ni les RyRs ni la Triadine ne furent trouvées susceptible d'être protéolysées. La Junctophiline-1 (JP1; MW=90 kDa) stabilise le système tubulaire transversal de manière étroite avec les membranes du SR dans le muscle squelettique adulte. L'extrémité C-terminale de la Junctophiline-1 est encastrée dans la membrane du système tubulaire transversal du SR. La distribution de l'ensemble de ces protéines est illustrée dans le schéma ci-contre au niveau d'un cardiomyocyte normal.



[Cet autre travail démontre une protéolyse calcium-dépendante](#) qui a pour cible la Junctophiline-1 et la Junctophiline-2 dans le muscle squelettique et dans le muscle cardiaque. La Microarchitecture de la structure que l'on désigne par le terme « la Dyade » est ici dans l'article en référence, étudiée en détails. En particulier il y est montré qu'il existe un rôle essentiel pour les protéines suivantes, telles que la Junctophiline-2, la Calséquestrine, la Triadine et la Junctine pour maintenir à la fois l'intégrité fonctionnelle et structurale de la Dyade. [Cela permet d'élucider le rôle de chaque partenaire](#) et d'apporter une nouvelle compréhension des mécanismes des maladies cardiaques, tels que les arythmies, l'hypertension, l'insuffisance, et la mort subite au niveau du cœur.

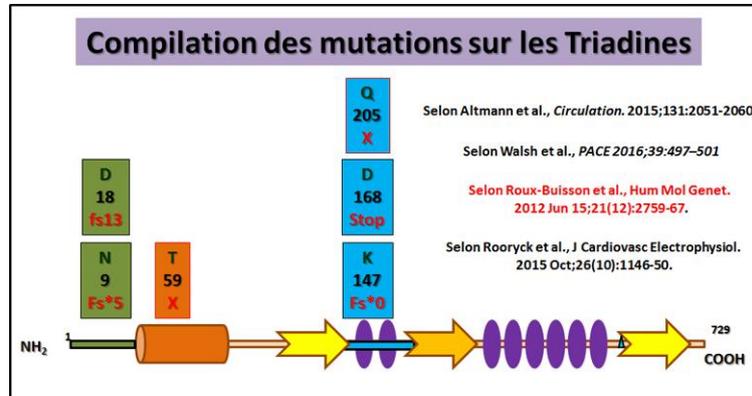
En 2014, encore plus d'informations concernent dans cette approche la [définition des zones précises de la Triadine](#) qui sont nécessaire à un ciblage et un **accrochage spécifique au sein du réticulum Sarcoplasmique**. De même la zone en relation avec une **association entre Triadine et RyR** est mieux définie [dans le travail en référence](#) . Un schéma général résume la situation dans un muscle squelettique et dans un muscle cardiaque et une version en français figure dans le schéma ci-contre. De plus la situation dans un muscle déficient est également illustrée dans l'article original en référence.

En 2015, une nouvelle donnée figure dans l'étude en référence et permet de mieux appréhender comment [d'une part la Triadine mais également d'autre part la Junctine se distribuent un rôle spécifique](#) au sein du réticulum Sarcoplasmique de type (jSR). Une étude porte sur les mutations sur la Triadine associées **en pédiatrie avec un arrêt cardiaque soudain** et la pathologie autosomique récessive liée au Syndrome du QT long. Une étude porte sur l'analyse des conséquences de l'absence de Triadine (Voir détails de la technique dite « [Triadin Knockout Syndrome](#)«). Par ailleurs toujours en relation avec la Triadine, une nouvelle Famille qui présente une [Tachycardie Ventriculaire catécholinergique polymorphe](#) est découverte en corrélation avec une **altération du gène codant pour la Triadine**. Ce nouveau travail présente des avancées [sur la régulation du complexe](#) entre le **récepteur de la Ryanodine et la Triadine**. De plus il est encore mieux compris avec cette étude l'[organisation des protéines au sein du réticulum sarcoplasmique](#) (zone de jonction) dans les **fibres musculaires squelettiques**.



En 2016, la caractérisation dépendante du calcium des diverses possibilités d'interactions protéine-protéine au niveau du réticulum sarcoplasmique cardiaque, ce qui implique aussi bien le récepteur RyR2 que l'association avec la Triadine, la Calséquestrine et/ou la

protéine HRC. Les études à [concentration en calcium faible, moyenne et/ou forte permettent de mettre en évidence](#) différents types de complexes. En particulier comme le montre le schéma issu de ce travail, en présence d'une forte concentration de calcium il y a détachement de la protéine HRC par rapport au complexe entre Triadine et RyR2 et alors l'activité du récepteur RyR2 est accrue ce **qui conduit à une libération du calcium**



Une récente étude indique qu' [un arrêt cardiaque chez deux frères et sœurs](#) est directement à mettre en corrélation avec la présence d'un **composé hétérozygote résultant d'une mutation de la Triadine**. Ainsi, depuis les premières études sur les Triadines diverses mutations ont été rapportées en association avec une pathologie cardiaque et dans la compilation présentée ci-contre l'ensemble des sites **de mutations publiés dans la littérature sont indiqués sur le portrait-robot de la forme longue de Triadine** même si certaines mutations (indiquées en rouge) sont décrites comme concernant la version courte de cette protéine.

En 2017, c'est dans cette étude la description d'un [nouveau type de Myopathie congénitale associée au syndrome knock-out de la Triadine](#). L'étude porte sur **un garçon de 6 ans** avec une faiblesse musculaire à vie avait un syndrome « knockout de la triadine » causé par des mutations nulles hétérozygotes composées dans la triadine. Ici sont décrits les résultats cliniques et les documents fournis pour la première fois sur une particularité pathologique du muscle squelettique chez un patient atteint du syndrome knockout de la triadine causée par **une mutation de décalage de cadre d'origine maternelle, p.K147fs * 0, et une mutation de décalage de cadre héritée de manière paternelle, p.N9fs * 5 dans la séquence de la Triadine TRDN**. L'absence de triadine chez l'homme peut entraîner une myopathie congénitale associée à des altérations pathologiques profondes des composants du réticulum sarcoplasmique. Pourquoi seuls certains patients déficients en triadine développent un **phénotype de muscle squelettique reste une question non résolue**.

En 2018 il est découvert dans cette analyse la présence d'un [ARN long non codant antisens enrichi dans le cœur qui régule l'équilibre des muscles cardiaques et squelettiques de la présence de la triadine](#). Un homologue murin du TRDN-AS humain a été identifié et s'est avéré être enrichi dans **le cœur et localisé dans le compartiment nucléaire des cardiomyocytes**. L'expression de la forme TRDN-AS ainsi que le rapport entre les isoformes des muscles cardiaques et squelettiques ont été régulés à la baisse après un infarctus du myocarde expérimental. Dans les cardiomyocytes murins, l'activation de la transcription de la version TRDN-AS avec le système **CRISPR / dCas9-VPR a amélioré le rapport entre les isoformes cardiaques et squelettiques de la triadine**. En conclusion selon ce travail on trouve un lncRNA TRDN-AS qui régule l'équilibre entre les isoformes cardiaques et

squelettiques de la triadine. Cette découverte peut avoir des implications pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

En 2020, cette analyse porte principalement sur [la dynamique de la triadine, une protéine de la triade qui est spécifique du muscle, dans les sous-domaines du réticulum sarcoplasmique](#). La protéine triadine CRC (T95) est localisée dans le sous-domaine du réticulum sarcoplasmique (SR) des triades où elle forme de grandes associations multimériques. Cependant, les mécanismes conduisant à l'accumulation à l'état d'équilibre de T95 dans ces zones spécifiques de SR sont largement inconnus. Pour **visualiser la dynamique de T95, des chimères fluorescentes ont été exprimées dans des myotubes knock-out de la triadine**, et leur mobilité a été comparée à la mobilité de Sec61 β , une protéine membranaire du SR non liée au processus de couplage EC. À tous les stades de différenciation des cellules musculaires squelettiques, il est ainsi démontré l'existence d'un flux permanent de T95 diffusant dans la membrane SR. De plus, il est apporté des preuves qu'un temps de séjour plus long au niveau du point de contact ER-PM est dû au domaine transmembranaire de T95 résultant en une localisation globale de la triade.

Cette analyse présente en détail une interaction entre [la triadine et la calséquestrine dans la pathogenèse du CPVT \(=catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia\) chez la souris](#). Il a été observé que les niveaux de triadine et de calséquestrine sont intimement liés et que la réduction des deux protéines contribue au phénotype CPVT. Différentes combinaisons de niveau d'expression de la triadine et de la calséquestrine ont été obtenues en utilisant ces approches thérapeutiques. Une expression complète de chacun n'est pas nécessaire pour corriger le phénotype ; un réglage fin de **la réexpression relative de la triadine et de la calséquestrine est nécessaire pour corriger le phénotype CPVT et sauver la fonction cardiaque**. La délivrance de gène médiée par l'AAV de la calséquestrine ou de la triadine et le traitement par la kifunensine sont des **traitements potentiels pour les formes récessives de CPVT dues à des mutations de triadine**.

En 2021, cet article [présente la génération d'un modèle de poisson zèbre avec le syndrome « Triadine KnockOut \(déficience\) »](#). Différentes formes de mort subite d'origine cardiaque ont été décrites, y compris une forme récemment identifiée de trouble arythmogène génétique, appelée "Triadin KnockOut Syndrome" (TKOS). Le TKOS est associé à des mutations récessives du gène TRDN, qui code pour la TRIADINE, mais le mécanisme pathogène qui sous-tend le phénotype malin n'a pas encore été complètement défini. En outre, les patients atteints de TKOS sont souvent réfractaires aux traitements conventionnels, ce qui justifie la nécessité d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de prévenir ou de traiter les événements cardiaques. Le cœur du poisson zèbre (*Danio rerio*) est très comparable au cœur humain en termes de fonctions, de voies de signalisation et de canaux ioniques, ce qui en fait un bon modèle pour étudier les troubles cardiaques. Dans ce travail, il est généré le premier modèle de poisson zèbre pour la perte de fonction de la triadine (*trdn*), au moyen d'injections de morpholino *trdn*, et nous avons caractérisé son phénotype. **Bien qu'il n'est pas été observé de défaut morphologique cardiaque flagrant entre les embryons présentant une perte de fonction de la *trdn* et les témoins, nous avons constaté une altération du rythme cardiaque qui a été rétablie par l'administration de médicaments arythmiques**. Le modèle présenté constituera une plateforme appropriée pour étudier l'effet des mutations du TRDN et pour effectuer un criblage de médicaments afin d'identifier de nouvelles stratégies pharmacologiques pour les patients porteurs de mutations du TRDN.

En 2022, cette étude montre [que l'ARN long non codant spécifique aux cardiomyocytes régule l'épissage alternatif du gène Triadin dans le cœur](#). Il est rapporté que Trdn-as maintient la fonction cardiaque, au moins en partie, en régulant l'épissage alternatif du gène de la triadine. L'inactivation de Trdn-as chez la souris entraîne une diminution de la triadine cardiaque, une altération de la manipulation du Ca²⁺ et une mort prématurée. Les souris knock-out Trdn-as sont sensibles aux arythmies cardiaques en réponse aux catécholamines. La normalisation des niveaux de triadine cardiaque dans les cardiomyocytes knock-out Trdn-as est suffisante pour restaurer la gestion du Ca²⁺. **Enfin, Trdn-as colocalise et interagit avec les facteurs d'épissage à sérine/arginine dans les noyaux des cardiomyocytes et est essentiel pour le recrutement efficace des facteurs d'épissage sur l'ARNm précurseur de la triadine.** Les conclusions sont : Ces résultats révèlent que la régulation de l'épissage alternatif est un nouveau mécanisme par lequel un long ARN non codant contrôle la fonction cardiaque. Cette étude indique des traitements potentiels pour les maladies cardiaques en ciblant l'ARN non codant long ou les voies régulant l'épissage alternatif.

Par ailleurs ce travail montre [une quantification du déficit de signalisation calcique dans les muscles dépourvus de triadine](#). L'ablation de la triadine induit des changements structurels dans les SR et modifie l'expression d'autres protéines. Ici, il est identifié les altérations de la signalisation calcique dans les myofibrilles squelettiques de souris sans triadine constitutive. Il est constaté que le [Ca²⁺] cytosolique au repos est plus élevé et que le [Ca²⁺] SR-luminal est plus bas, que l'expression de la calsequestrine est inférieure de 40 % et que les protéines CaV1.1, RyR1 et SERCA1 sont plus nombreuses. Malgré l'augmentation de CaV1.1, la charge mobile intramembranaire a été réduite de ~20% dans les fibres Triadin-null. Le pic initial du flux de libération de calcium par dépolarisation pulsée a été minimalement modifié dans les fibres nulles (révélant une augmentation de la perméabilité calcique maximale). La phase de "bosse" qui suit, attribuable au détachement du calcium de la calsequestrine, est inférieure de 25%, un changement moins important que celui attendu du fait de la réduction de la teneur en calsequestrine et de la saturation en calcium. Le taux de décroissance exponentielle des transitoires calciques était 25 % plus élevé, ce qui est cohérent avec la teneur plus élevée en SERCA1. La récupération du flux calcique après une dépolarisation épuisante était plus rapide dans les myofibrilles à triadine nulle, ce qui est cohérent avec l'augmentation du taux d'absorption et la diminution de la teneur en calsequestrine du SR. **En résumé, le knock-out de la triadine détermine une ouverture accrue du canal RyR1, qui épuise le SR, une perte substantielle de calsequestrine et des gains dans d'autres protéines de couplage.** De puissantes compensations fonctionnelles s'ensuivent : activation de la SOCE qui augmente le [Ca²⁺]cyto ; augmentation de l'activité de SERCA1, qui limite la diminution du [Ca²⁺]SR et restauration du stockage de calcium SR de substrat inconnu. Ensemble, ils limitent efficacement la perte fonctionnelle dans les muscles squelettiques.

En 2024, ce travail porte sur une [Analyse clinique et génétique d'un cas de syndrome Triadin knock-out dû à une variante du gène TRDN et revue de la littérature](#). L'enfant avait été victime d'une syncope et d'un arrêt cardiaque après un exercice physique. L'examen électrocardiographique a révélé un allongement de l'intervalle QTc, une inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales V1-V3, un battement prématuré ventriculaire polymorphe (VPB) et une tachycardie ventriculaire (VT) accompagnée d'une accélération de la fréquence cardiaque. Le WES et le séquençage Sanger ont révélé que l'enfant était porteur d'un variant homozygote c.463del(p.E155Kfs*20) du gène TRDN, pour lequel les deux parents étaient hétérozygotes. Sur la base des directives de l'ACMG, la variante a été classée comme pathogène (PVS1+PM2+PM3). L'enfant a finalement été diagnostiqué comme souffrant de TKOS. Au total, 12 publications sur des cas de TKOS causés par des variantes du gène TRDN ont été retrouvées, qui concernaient 30 patients et 28 porteurs d'une variante

hétérozygote simple du gène TRDN. Parmi les 30 patients atteints de TKOS, 20 étaient porteurs de variants homozygotes du gène TRDN et 10 étaient porteurs de variants hétérozygotes composés. Tous présentaient un phénotype clinique significatif d'arythmie, la plupart des cas ayant subi une arythmie maligne induite par l'exercice et/ou l'excitation pendant la petite enfance ou l'enfance, entraînant des syncopes et des arrêts cardiaques récurrents. Il est à noter qu'aucun des 28 porteurs de la variante hétérozygote simple ne présentait de phénotype clinique anormal. Conclusion : **La variante homozygote c.463del(p.E155Kfs20) du gène TRDN est probablement à l'origine de la pathogenèse de l'arrêt cardiaque chez cet enfant.** La découverte ci-dessus a enrichi le spectre mutationnel du gène TRDN.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La Triadine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La Triadine** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : TRIADIN; [TRDN](#)

Pathologies associées: VENTRICULAR TACHYCARDIA, CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC, 5, WITH OR WITHOUT MUSCLE WEAKNESS; [CPVT5](#)