

# Myotiline

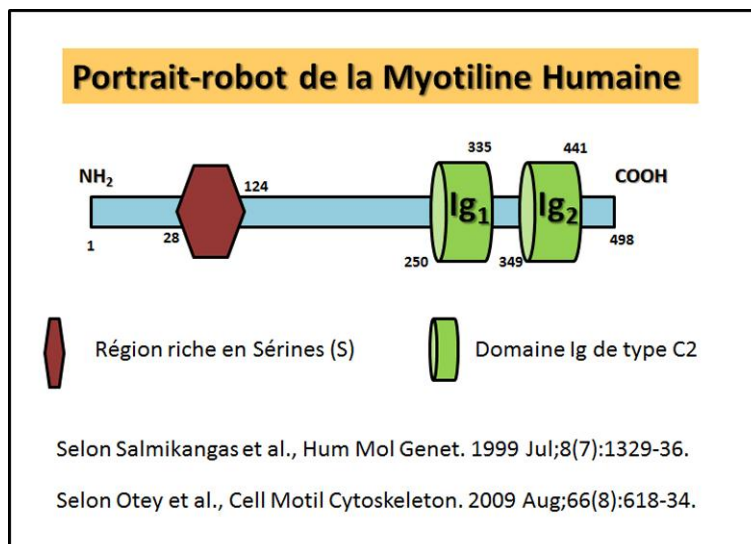
## Introduction

La *Myotiline* est une protéine du disque Z qui n'a été seulement découverte qu'en 1999, elle est impliquée dans l'assemblage des myofibrilles. Son abréviation est **MYOT** c'est en fait une protéine qui possède des domaines immunoglobulines et qui entre en interaction avec la Titine (voir fiche correspondante).

## La Myotiline

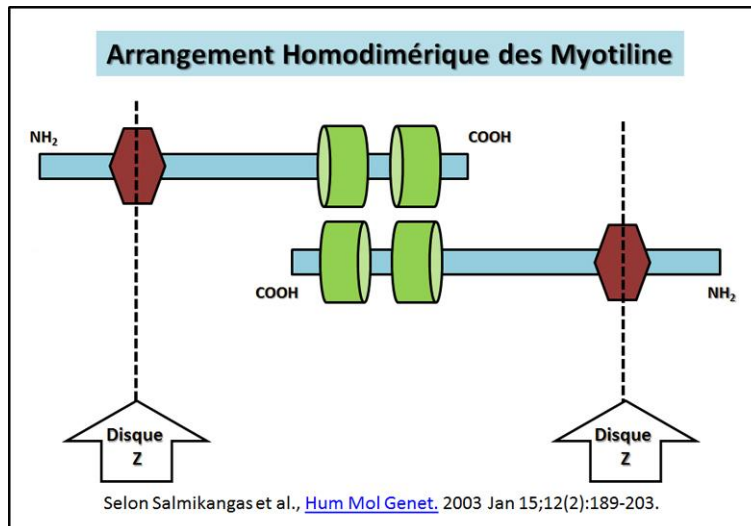
Tableau récapitulatif des séquences de la Myotiline			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Myotiline	55kDa	5q31.2 - q31.3	Muscle

Progressivement cette protéine, **la Myotiline**, avec dans sa séquence des domaines dits Ig2s, va être intégrée dans une nouvelle famille de protéines. En effet on va découvrir de nouvelles protéines comme **la Palladine** et **la Myopalladine** (voir fiche correspondante), et la Myotiline sera incorporée dans la famille des « Palladines ». Son sigle fut ainsi initialement **TTID** (**Titin immunoglobulin domain protein**). On trouvera les données de séquences dans le tableau ci-contre pour **la Myotiline** avec un lien SwissProt pour plus de détails : [Q9UBF9](#)



Les données de séquence, comme représenté dans le portrait-robot présenté ci-contre permettent de dresser l'organisation générale de cette protéine. il existe 2 domaines de type Immunoglobuline (Ig-like domain) au sein de la Myotiline. L'importance de ces domaines Ig figure dans une revue sur leur rôle potentiel dans les pathologies humaines en tant que structures régulatrices du cytosquelette cytoplasmique de la cellule.

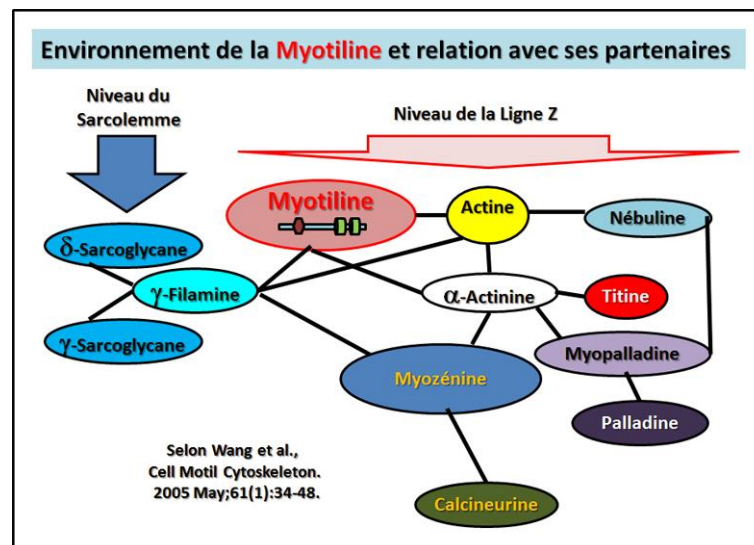
## Rôle de la Myotiline



Impliquée dans la stabilité et le contrôle du disque -Z, la Myotiline réalise un complexe multiple-protéines avec l'Actine, et fait donc partie des protéines capables de s'associer au filament fin principalement formé par la F-Actine. La Myotiline se trouve impliquée dans la maintenance de la masse musculaire ainsi que dans le processus régulant la taille des fibres musculaires. On va en fait trouver une association en homodimère des Myotilines comme cela est illustré en détail dans la référence indiquée et dont la représentation simplifiée est donnée ci-contre. L'assemblage permet ainsi de couvrir la zone entre 2 lignes Z en associant la portion N-terminale de chaque Myotiline avec les filaments d'actine.

## Les partenaires de la Myotiline

Du fait de sa localisation au sein du disque -Z la Myotiline va s'associer à de nombreux partenaires pour réaliser un complexe de plusieurs protéines dont la liste est présentée ci-dessous :



Tout d'abord l'interaction de la **Myotiline** avec le Filament de F-Actine. On trouvera également dans le cadre des protéines associées à l'architecture de la F-actine avec d'autres protéines comme la Palladine et la Myopalladine.

Une association avec [l'Alpha-Actinine](#) et la **Myotiline**.

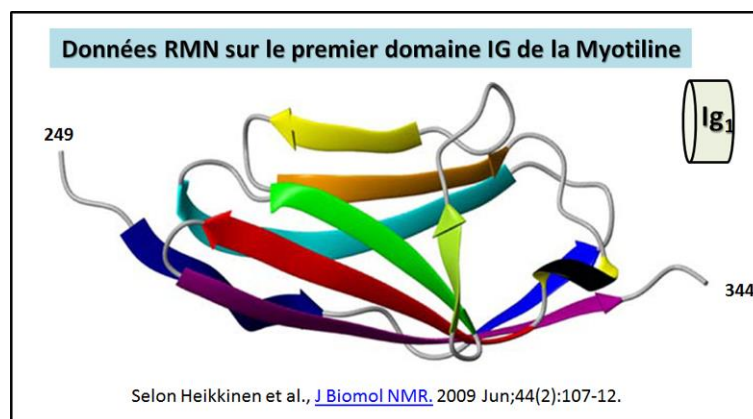
La **FLN-C** se lie directement avec la ligne Z du sarcomère et une telle association implique les protéines suivantes : la **FATZ** [et la Myotiline](#), ce qui réalise 2 sites de distributions distincts dans la cellule musculaire. On parle ainsi d'association [étroite entre la Myotiline et les Filamines](#) (FLNA, FLNB, [FLN-C](#)).

- Ainsi va-t-on trouver [la FATZ-1 qui est associée à la Myotiline](#) via la **Filamine**. Mais dans la littérature on va maintenant trouver cette association sous une terminologie impliquant les [Myozénines](#), que ce soit la **MYOZ2** ou la partie C-terminale de la **MYOZ1** (voir chapitre les Myozénines).

Une **illustration** résume les divers partenaires de la Myotiline proche de la zone formée par la ligne -Z, en référence [aux divers travaux](#) sur les processus mis en place durant le développement du muscle squelettique, montrant ainsi la dynamique des protéines dans la zone de cette ligne-Z.

## Myotiline environnement et partenaires

Ainsi progressivement la **Myotiline** est-elle une protéine qui apparait comme un **marqueur important** du [remodelage myofibrillaire](#). Pour autant des délétions ciblées sur la séquence de la Myotiline ne semblent pas perturber un bon fonctionnement de cette protéine. Cela cible des zones plus importantes que d'autres pour la bonne fonction de la Myotiline (voir détails [dans l'article en référence](#)).



En 2008 chez la souris il est mis en évidence que [la sur-expression de la Myotiline](#) était susceptible de provoquer une **sévère dégénérescence musculaire**. Cette constatation permet d'envisager de diminuer l'expression de la Myostatine dans certaines pathologies musculaires. Des données supplémentaires sur la structure de la Myotiline en particulier au niveau de la **zone Ig 1 de type C2** sont disponibles et la structure spatiale de cette [portion de la Myotiline](#) est schématisée dans l'illustration ci-contre et correspond à la séquence primaire **des résidus 249–344**.

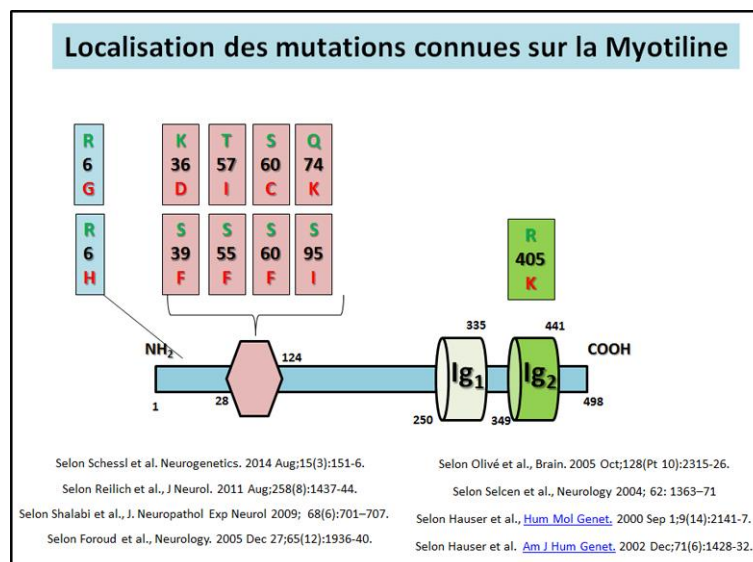
En 2009 une [nouvelle mutation située dans le second motif Ig](#) de la **Myotiline altère la formation dimérique** de la protéine. Par ailleurs, **dès 2011**, il était alors déjà bien établi une bonne connaissance sur la **Myotiline** aussi bien au [niveau du cœur que du muscle](#). Une **autre étude sur les diverses mutations concernant la Myotiline fournit une approche mécanistique sur leurs rôles respectifs vis-à-vis des **patients atteints de de Myotilinopathie**.**

## La Myotiline et la pathologie

Pratiquement peu après sa découverte [on rapportait une mutation](#) (T57I) au sein de la **Myotiline**. Rapidement après la découverte de cette protéine, ce fut une dystrophie des ceintures autosomale dominante référencée comme étant de type [LGMD 1A qui fut clairement associée aux mutations détectées sur la Myotiline](#). Par ailleurs [l'expression développementale de la Myotiline](#) et son implication dans cette pathologie fut rapidement analysée. Pour autant on trouve également le cas de mutation de la Myotiline que l'on va associer à des pathologies dont la cause s'identifie parfois comme [« Spheroid Body Myopathy »](#) ou comme [« Myofibrillar Myopathy »](#).

**En résumé**, et d'une façon générale on va donc regrouper les mutations de la Myotiline sous le terme de [Myopathies Myofibrillaires](#) avec une sorte de [guide clinique](#) pour bien les identifier et de manière plus ciblée on parlera de [« Pathologies du Disque -Z »](#). **En complément d'informations** on peut aussi consulter un site français sur la [dystrophie des ceintures avec déficit en Myotiline](#)

## Avancées générale depuis 2014



De nouvelles études apportent une meilleure connaissance de la [Myotiline au cours du développement](#) chez le poulet. Une nouvelle **mutation récessive de la Myotiline** provoque une [myopathie myofibrillaire grave](#). Le nombre de mutations augmente ainsi progressivement et une illustration présente l'ensemble des mutations connues actuellement sur un schéma simplifié ou l'on constate que la plupart d'entre elles concernent la partie riche en résidus Sérine qui se trouve également pour certaines d'entre elles en relation avec la zone 79-150 dévolue à l'association avec l'Alpha-Actinine. Le schéma ci-contre résume la situation de ces mutations

Un bilan fait état de **l'ensemble des Bases génétiques** sur les dystrophies des ceintures et cette [mise à jour de 2014](#). Un autre travail apporte une meilleure caractérisation biomécanique dans le [cadre des myopathies myofibrillaires](#). En fait les Myopathies Myofibrillaires (MFM) regroupent un ensemble de maladies musculaires squelettiques sporadiques et héréditaires, qui conduisent à sévère physique invalidité et de décès prématuré. La plupart des MFM sont causées par des mutations sur les gènes codant la Desmine, la Plectine, la protéine VCP, la Filamine C, la protéine BAG3, la protéine FHL-1, la forme de

Crystalline AB, la protéine DNAJB6, **la Myotiline** et la ZASP. Elles provoquent toutes si elles sont altérées une désorganisation de la structure des lignes Z.

Une première **approche thérapeutique** utilisant la stratégie des [ARNi pour obtenir un mutant pour la Myotiline](#) en rendant silencieux son gène permet d'améliorer la myopathie de type LGMD1A chez la souris.

**En 2019**, cette étude rapporte [une nouvelle mutation TRIM32 dans la myopathie sarcotubulaire](#). Les colorations de Desmine et de myotiline ont également indiqué une accumulation comme dans la myopathie myofibrillaire. Ce rapport confirme en outre que STM et LGMD2H représentent le même trouble et suggère de considérer les mutations TRIM32 dans le diagnostic génétique de la myopathie sarcotubulaire et myofibrillaire.

**En 2020**, Il est découvert dans ce travail [une myopathie myofibrillaire imitant la polyneuropathie](#). Il a été finalement découvert que notre patient portait la même mutation myotiline c.179C> T p.Ser60Phe. L'IRM musculaire a été utile pour délimiter une atteinte cliniquement insoupçonnée des muscles paraspinaux et pelvi-fémoraux, ainsi que pour montrer une infiltration graisseuse myopathique marquée. L'IRM musculaire a été utile pour délimiter une atteinte cliniquement insoupçonnée des muscles paraspinaux et pelvi-fémoraux, ainsi que pour montrer une infiltration graisseuse myopathique marquée des muscles distaux de la jambe. L'association neuropathie et myopathie est une caractéristique reconnue de la myopathie myofibrillaire. Chez certains patients présentant une chute de pied inexplicée, une IRM des muscles du corps entier et une stratégie de test de mutation génétique dédiée peuvent aider à révéler un diagnostic de myopathie génétique.

## **En conclusion**

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

- A) **La Myotiline** 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** : MYOTILIN; [MYOT](#)

**Pathologies associées**: MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 1A; [LGMD1A](#) ; MYOPATHY, MYOFIBRILLAR, 3; [MFM3](#) ; MYOPATHY, [SPHEROID BODY](#)