

Téléthonine

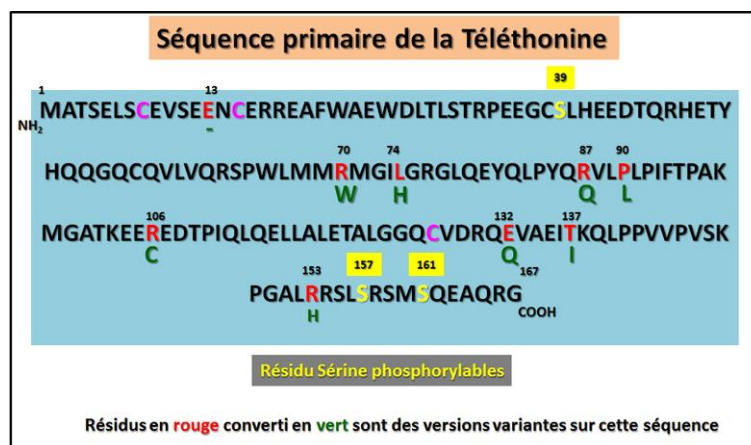
INTRODUCTION

Ce n'est qu'en 1997 des chercheurs qui réalisaient une recherche systématique sur le muscle et dont les fond étaient entièrement couverts par l'argent du Téléthon découvraient une petite protéine de 167 résidus que l'on baptisa donc de ce fait la Téléthonine.

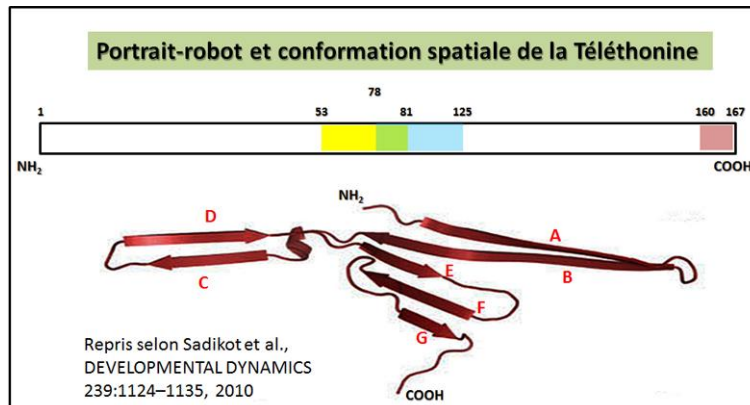
La Téléthonine

Tableau récapitulatif des séquences de La Téléthonine			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Téléthonine	19 kDa	17q12	Muscle

Selon ce travail l'importance de la Téléthonine fut dans un premier la comparaison entre les séquences de la Téléthonine découverte par la suite chez l'homme et chez le porc. Les données de séquences concernant la Téléthonine sont résumées dans le tableau ci-dessous, avec pour abréviation **TCAP** (=Titin Cap Protein). Un lien SwissProt permet d'obtenir de plus ample détails : O15273.



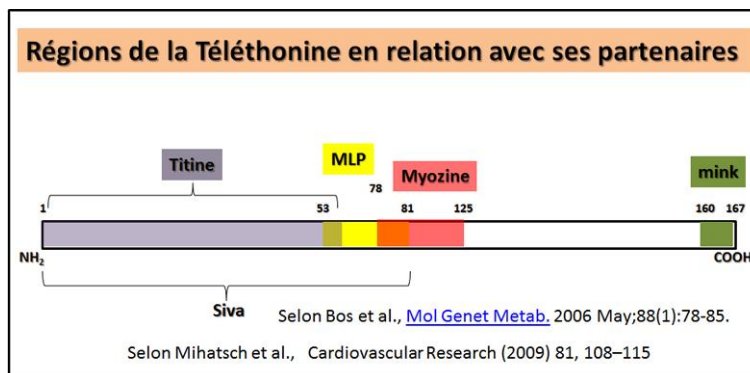
Rapidement la séquence primaire de la Téléthonine sera connue comme cela est présenté sur l'illustration présentée ci-contre. Si on y détecte selon quelques publications de petites variantes cette séquence courte ne contiendrait qu'un seul site potentiel de phosphorylation sur le résidu Sérine N°39.



On va alors déterminer en 2010 pour la Téléthonine un portrait-robot qui présente plusieurs segments en hélice alpha et des portions en feuillet bêta. Dans le détail on a : Pour cette petite séquence des repliements particuliers dont le schéma illustré ci-contre montre un arrangement qui correspond d'abord dans la partie N-terminale (les 60 premiers résidus) à des alpha-hélices formant **des épingles à cheveux** disposées symétriquement sur la droite (boucle CD) et la gauche (bouche AB) par rapport à l'axe central de la molécule. Puis la structure se poursuit par un ensemble C-terminal composé de 3 nouvelles boucles d'hélice alpha empilées en accordéon pour se terminer par une suite de résidus non-structurés. Une illustration présentée ci-contre donne une représentation de cette séquence bien définie sur les 90 premiers résidus

Les Partenaires de la Téléthonine

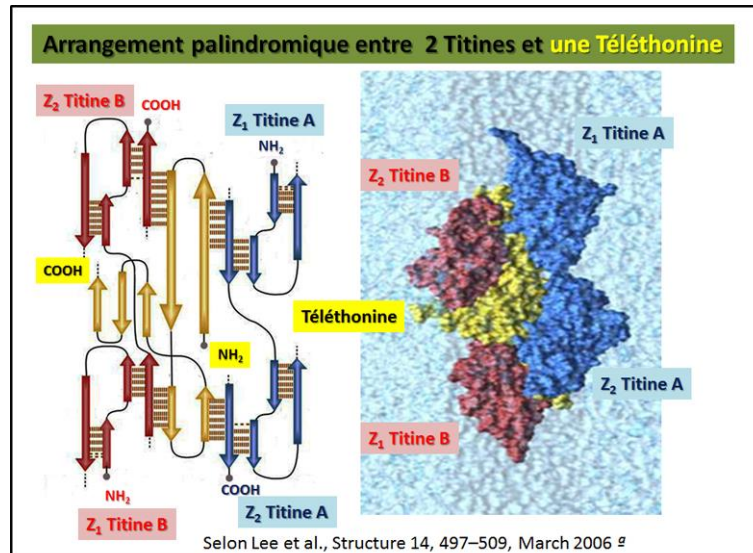
La Téléthonine avec ses diverses structures hélicoïdales et leurs repliements respectifs possède un rôle totalement différent pour ses 2 extrémités N- et C-terminales. Parmi les partenaires de la Téléthonine la plus importante fut d'abord la **Titine** (voir **fiche correspondante**) comme étant la première découverte. En effet, il existe deux domaines dit Ig-like (Ig-like domain ; codifié Z1 et Z2) de la Titine qui vont entrer en interaction avec chaque épingle à cheveux de la Téléthonine. On aura donc grâce à la structure de la Téléthonine possibilité d'un accrochage de 2 molécules de Titine sur 1 molécule de Téléthonine.



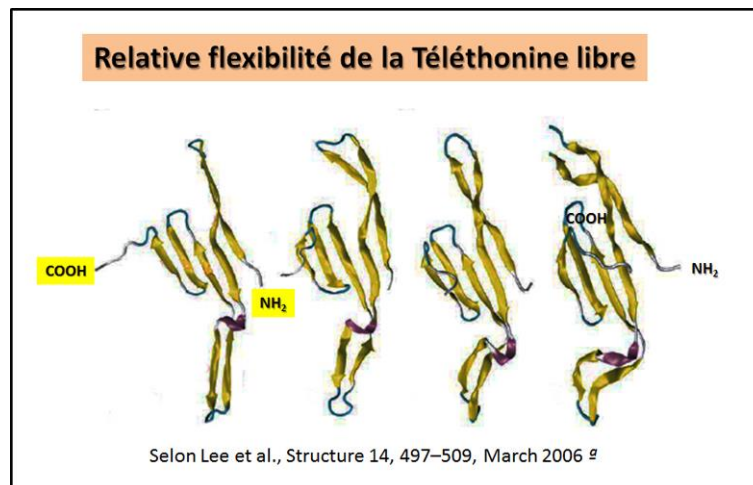
Une association particulière entre la Téléthonine et la protéine MLP (voir fiche correspondante). Puis une association entre la protéine codant pour la sous-unité bêta du canal K+ dite minK et la Téléthonine. Enfin également une association de la Téléthonine impliquant les Myozénines et plus particulièrement la MYOZ1 et/ou la MYOZ3. On va trouver une illustration de la structure linéaire de la Téléthonine que l'on présente ci-dessous

localisant les diverses zones d'interaction pour [les partenaires principaux cités au-dessus en référence avec l'article indiqué](#). Le schéma présenté ci-contre compile toutes les informations les plus récentes.

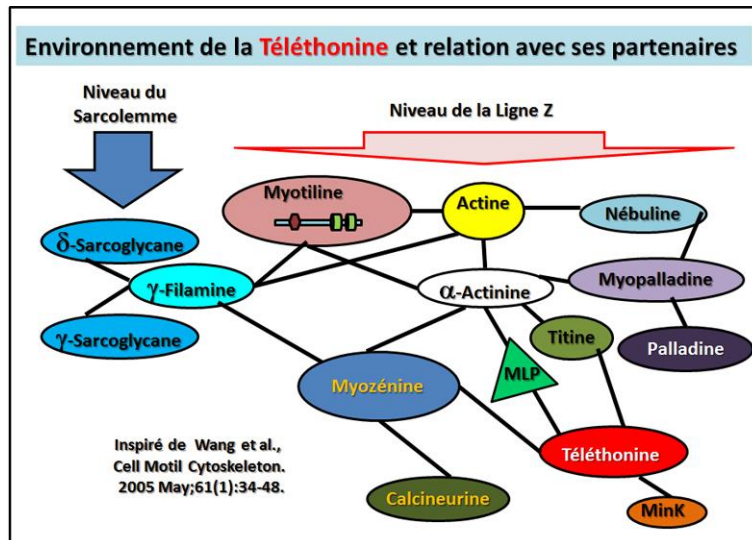
Rôle de la Téléthonine



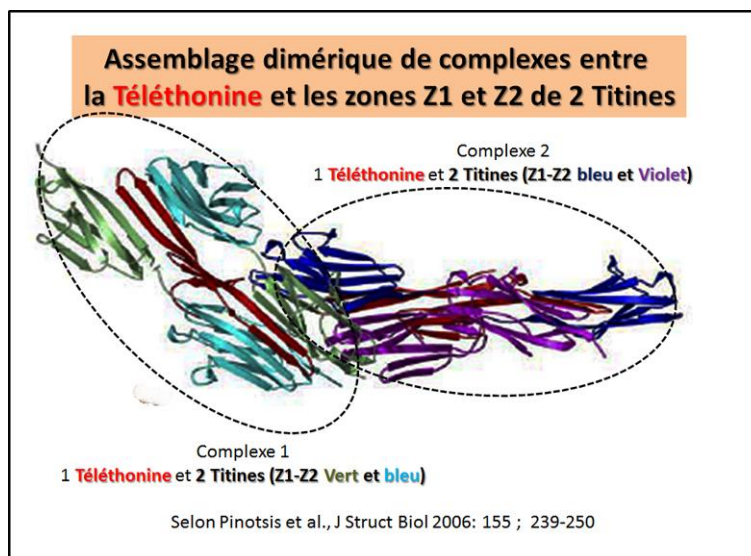
Une propriété importante de la Téléthonine est d'être impliquée dans le [développement et la régulation de l'assemblage des protéines du sarcomère](#). A ce titre il y a bien sûr le complexe Titine-Téléthonine qui constitue un [lien super stable](#) au niveau de la ligne-Z du sarcomère. Ainsi il existe une importance majeure de la partie [N-terminale comme la séquence de la Téléthonine impliquée](#) dans la cohésion des Titines entre elles.



Mais de plus une étude sur la flexibilité interne de la Téléthonine libre montre que la structure de cette protéine est loin d'être totalement figée si aucun partenaire n'est en contact avec elle. Ceci est le résultat des données indiquées dans le travail en référence et le schéma récapitulatif présenté ci-contre [résume les changements de conformations observés](#) au sein d'une seule Téléthonine.



La technique du **FRET**, transfert d'énergie de résonance de fluorescence, (« Fluorescence Resonance Energy Transfer ») ; permet d'illustrer et de suivre les changements qui permettent une bonne organisation de **la myofibrionèse autour de la ligne-Z** pour ce qui concerne la Téléthonine par exemple. Un schéma plus large intègre la Téléthonine dans le réseau des protéines de la ligne -Z comme présenté ci-dessous.



Mais il va également être observé **la possibilité de la formation d'ensemble dimérique** comprenant deux fois les complexes réalisés par la Téléthonine prise en sandwich entre 2 structures Z1-Z2 apparentant à des Titines A et B. Une telles formations est illustrée dans le schéma présenté ci-contre et directement issue de l'article en référence.

Pathologies associées à des défauts de la Téléthonine

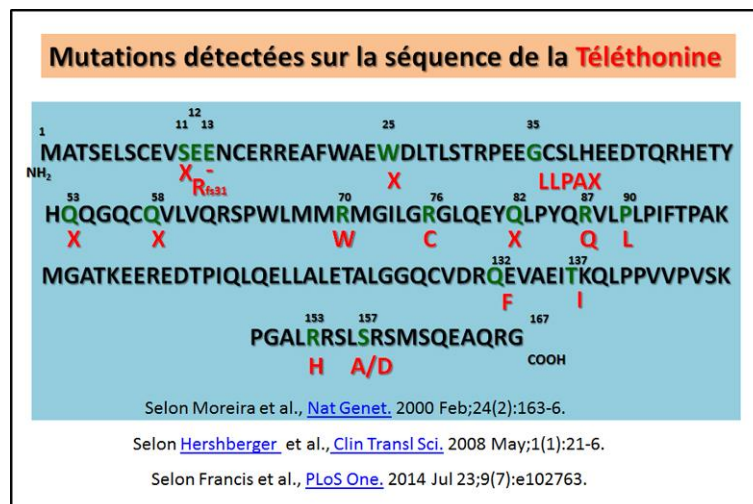
En réalisant le [mutant dépourvu de la Téléthonine](#) on obtient un animal (le poisson Zèbre) où il y a rupture du lien entre la membrane et le sarcomère mais pas de désorganisation du sarcomère lui-même Rapidement la Téléthonine (**Tcap**) fut associée avec [des défauts cardiaques](#).

On va ainsi associer défauts au niveau de la Téléthonine et des maladies comme l'Hypertrophie cardiaque familiale ([CMH](#) = cardiomyopathy familial hypertrophic), ou les pathologies cardiaques référencées comme [FHC](#) ou [CHM](#), mais finalement [les mutations furent localisées sur d'autres protéines](#).

Un bilan [des gènes impliqués dans la ligne-Z et responsables de cardiomyopathies](#) est consultable dans la revue indiquée. Les mutations détectées spécifiquement sur la Téléthonine se traduisent en fait par une Pathologie maintenant bien identifiée cliniquement comme une [Dystrophie des Ceintures de type LGMD 2G](#).

Un répertoire des séquences mutées au niveau de la Téléthonine, mais également au niveau des composants majeurs de la ligne-Z est [disponible dans l'article en référence](#), pour ce qui concerne l'ensemble des Cardiomyopathies idiopathiques dilatées.

Comme indiqué dans le chapitre (les filaments) on a défini sous le terme : « Le filament du 3ème type » dont la colonne vertébrale est la Titine, toutes les protéines que l'on y trouve et on parle alors [des pathologies associées au filament du 3ème type](#), ou plus généralement des [pathologies associées au disque-Z](#).



D'autre part un travail démontre dans le muscle lisse, qu'une mutation sur la séquence de la Téléthonine semble altérer la [bonne fonctionnalité de la protéine Nav1.5](#), (une protéine impliquée [dans le canal Sodium](#) = Sodium channel protein type V subunit alpha). Enfin on peut consulter un site français qui résume les questions et donne des réponses pour encore mieux comprendre avec d'autres détails la [myopathie des ceintures résultant d'un déficit en Téléthonine](#). Une compilation de l'ensemble des mutations détectée au sein de la Téléthonine a été réalisée sur la séquence primaire de la Téléthonine humaine et le schéma récapitulatif est présenté ci-contre.

Avancées depuis 2013

Un [rôle critique est attribué à la Téléthonine](#) au niveau cardiaque. En particulier le travail ici en référence fait mention chez les mammifères d'une relation Structure/Fonction pour ce qui concerne plus particulièrement la régulation des Tubules-T dans le cœur. Un [bilan fait état d'une relative variabilité](#) dans le phénotype des patients atteints par une pathologie de type "Limb Girdle Muscular Dystrophy type 2 G (LGMD2G).

Une base de données, sur l' **interactome musculaire chez l'homme** , indique de manière centrée sur les protéines impliquées dans [les dystrophies musculaires en relation avec les pathologies LGMDs](#) est maintenant disponible depuis 2013. Dans les myocytes cardiaques, il est découvert [une phospho-régulation de la Titine](#) en rapport avec son association pour réaliser un complexe avec la Téléthonine. Cette phosphorylation concerne plus précisément les résidus Sérine de la Téléthonine en position 157 et 161 indiqué sur la séquence primaire de la Téléthonine.

Dans ce travail original il est déterminé la caractérisation moléculaire, et la régulation de la transcription du gène codant pour la Téléthonine chez le Porc. Ces résultats fournissent des informations utiles pour mieux définir l'exacte [fonction de la TCAP dans les muscles squelettiques chez le porc](#). Les Bases génétiques des [dystrophies des ceintures: sont mise à jour 2014](#) dans ce rapport complet sur cette pathologie.

En 2014, comme indiqué dans le schéma sur les mutations, [2 nouveaux résidus mutés sont identifiés](#) sur cette protéine chez des individus atteints de LGMD2G. La **régulation circadienne** du [sarcomère myocardique par le complexe entre la Titine et la Téléthonine](#) peut être analysée via des- données bio-informatiques en libre accès. Le détail sur les outils et le principe est illustré par des tableaux et un diagramme modèle ce qui est consultable dans l'article en référence. La **pathologie LGMD2G** observée chez un patient avec **la mutation R53X** se révèle porteur d'une unité motrice altérée au niveau des connexions nerveuses et dans ce travail une [imagerie musculaire nouvelle est présentée](#) supportant la conclusion apportée par cette étude.

En 2015, on découvre que, bien que tronquée par une mutation dans le [N-terminal \(R76C\)](#) la [résultante fait que cette Téléthonine courte est retrouvée exprimée](#) chez un patient avec une dystrophie des ceintures musculaires 2G. On détecte un fragment de **10 kDa correspondant à cette courte version de Téléthonine** dans les muscle de ce patient.

En 2018, Ce nouveau travail rapporte l'existence d'[un nouveau cas de dystrophie musculaire des ceintures 2G chez un patient grec](#). Il y est indiqué l'effet fondateur en référence avec une revue de la littérature. La dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) de type 2G est une forme rare de maladie musculaire, décrite seulement chez quelques patients dans le monde, causée par des mutations du gène TCAP, codant pour la **protéine la téléthonine**. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire des membres proximaux associée à une atteinte distale des membres inférieurs, à partir de la première ou de la deuxième décennie de la vie. Cet article présente le cas d'une femme de 37 ans d'origine grecque, atteinte de faiblesse disto-proximale des membres inférieurs. Aucune atteinte cardiaque ou respiratoire n'a été détectée. La biopsie musculaire a montré des changements myopathiques avec une hypotrophie des fibres de type I, des vacuoles cytoplasmiques, une surcharge lipidique, de multiples noyaux centraux et des fractionnements des fibres; l'examen ultrastructural a montré des anomalies métaboliques. L'analyse de séquençage de nouvelle génération a détecté une mutation homozygote de décalage de cadre dans **le gène TCAP (c.90_91del)**, précédemment décrite dans une famille turque. L'immunocoloration et l'analyse par Western blot ont montré une

absence totale de téléthonine. Fait intéressant, l'analyse du polymorphisme nucléotidique unique de la région génomique de 10 Mb contenant le gène TCAP a montré un haplotype homozygote partagé des patients grecs et turcs, suggérant ainsi un possible effet fondateur de **la mutation du gène TCAP c.90_91del** dans cette partie de la région méditerranéenne.

En conclusion

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

- A) **La Téléthonine** 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 : TITIN-CAP; [TCAP](#) ;

Pathologies associées: CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 25; [CMH25](#)
: MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2G; [LGMD2G](#)

[Université de Montpellier](#) - 163 rue Au