

# Myotiline

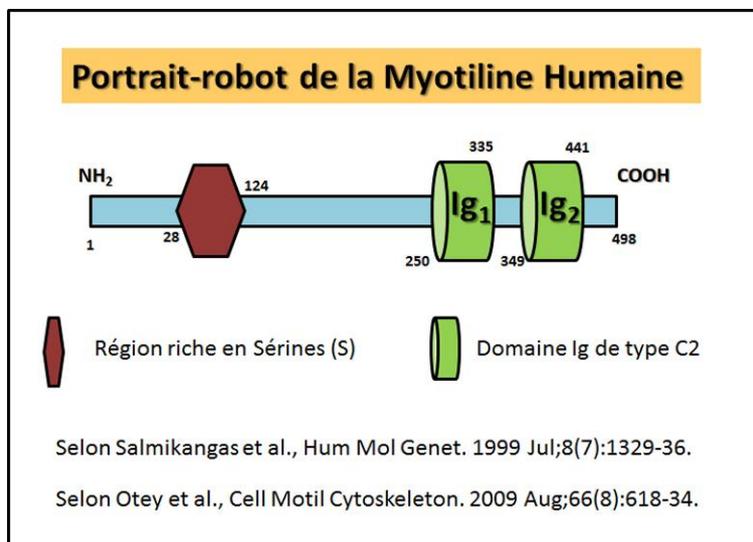
## Introduction

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

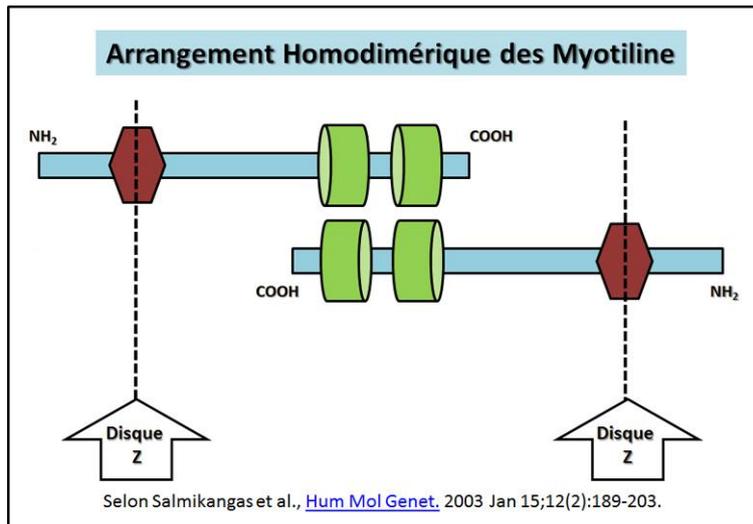
Tableau récapitulatif des séquences de la Myotiline			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Myotiline	55kDa	5q31.2 - q31.3	Muscle

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.

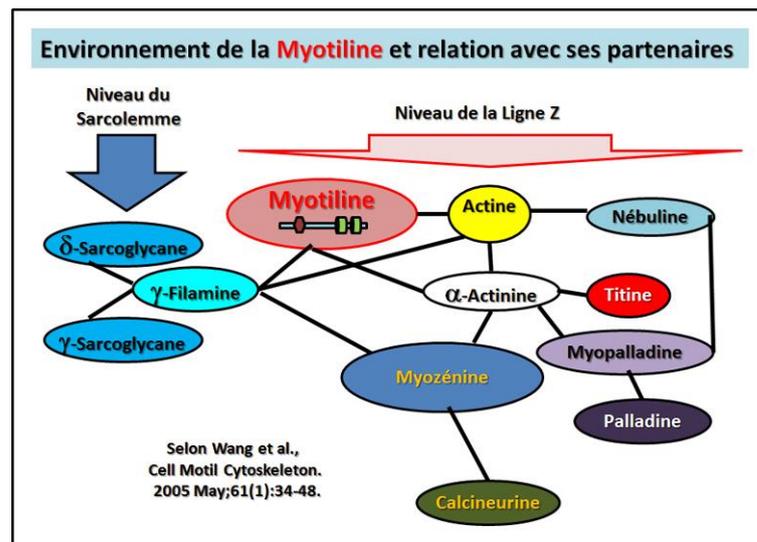
## Rôle de la Myotiline



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**.

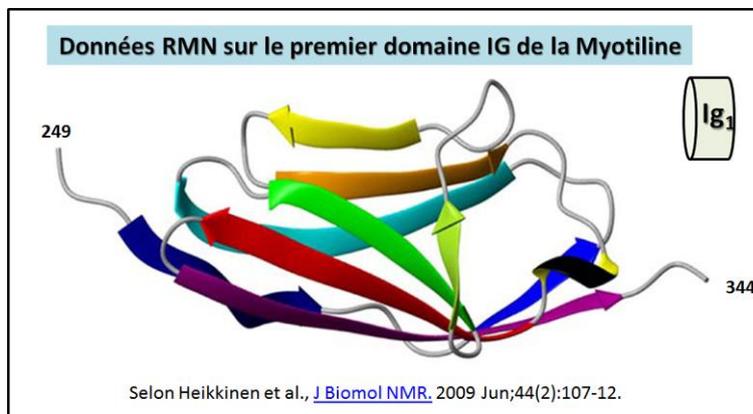
La **FLN-C** se lie directement avec la ligne Z du sarcomère et une telle association implique les protéines suivantes : la **FATZ** [et la Myotiline](#), ce qui réalise 2 sites de distributions distincts dans la cellule musculaire. On parle ainsi d'association [étroite entre la Myotiline et les Filamines](#)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

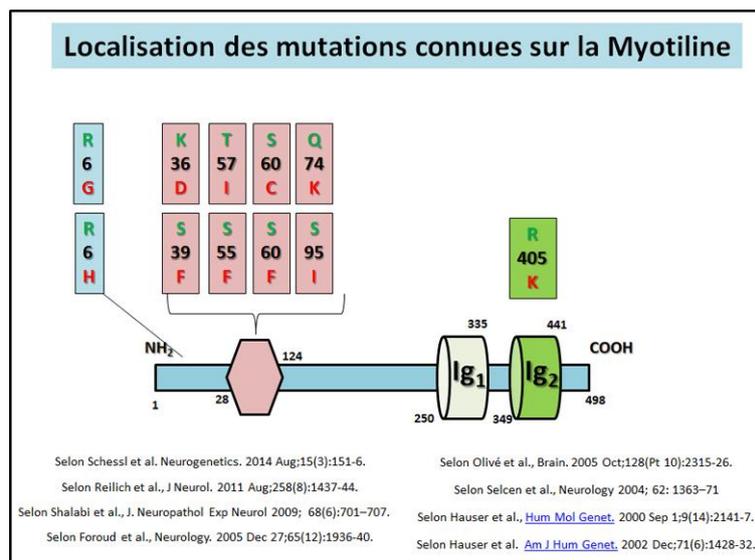
En 2009 une [nouvelle mutation située dans le second motif Ig](#) de la **Myotiline** altère la **formation dimérique** de la protéine. Par ailleurs, **dès 2011**, il était alors déjà bien établi une bonne connaissance sur la **Myotiline** aussi bien au [niveau du cœur que du muscle](#). Une **autre 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 où 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

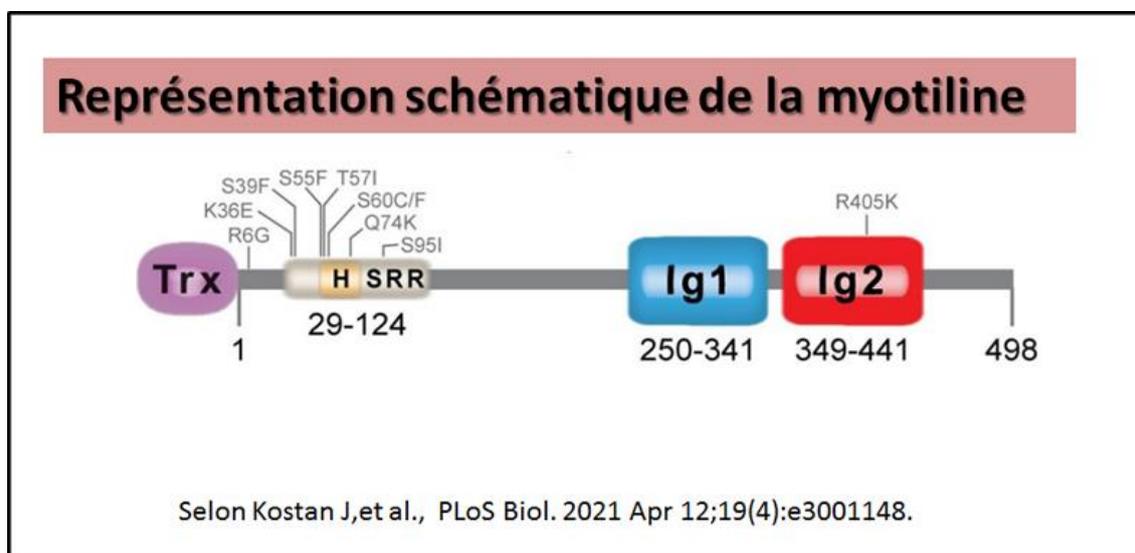
Un bilan fait état de l'**ensemble des Bases génétiques** sur les dystrophies des ceintures et cette [mise à jour de 2014](#). Un autre travail apporte une meilleure caractérisation biomécanique dans le [cadre des myopathies myofibrillaires](#). En fait les Myopathies Myofibrillaires (MFM) regroupent 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 2021**, cet article porte sur la [base moléculaire de la régulation de la F-actine et de l'assemblage du sarcomère via la myotiline](#). Les sarcomères, les unités contractiles de base des cellules musculaires striées, contiennent des réseaux de filaments fins (actine) et épais (myosine) qui glissent les uns sur les autres pendant la contraction. La myotiline, une protéine contenant un domaine de type Ig, assure l'intégrité structurelle des disques Z, qui constituent les limites entre les sarcomères adjacents. La myotiline se lie aux composants du disque Z, y compris la F-actine et l' $\alpha$ -actinine-2, mais le mécanisme moléculaire de liaison et les implications de ces interactions sur l'intégrité du disque Z restent insaisissables. Pour les éclairer, il fut utilisé une combinaison de diffusion des rayons X aux petits angles, de

spectrométrie de masse par réticulation et d'approches biochimiques et de biophysique moléculaire. Il est alors découvert que la myotiline présente des ensembles conformationnels en solution. Il a été généré un modèle structurel du complexe F-actine:myotiline qui révèle comment la myotiline interagit avec la F-actine et la stabilise par l'intermédiaire de ses domaines de type Ig et de ses régions flanquantes. La myotiline mutante conçue avec une liaison déficiente à la F-actine a montré une dynamique accrue dans les cellules. **Des analyses structurales et des essais de compétition ont révélé que la myotiline déplace la tropomyosine de la F-actine.** Ces résultats suggèrent un nouveau rôle de la myotiline en tant que co-organisateur de l'assemblage du disque Z et font progresser notre compréhension mécanique du rôle structurel de la myotiline dans les disques Z. Un schéma issu de l'article en référence fourni la **représentation schématique de la myotiline** et de sa compacité prédite en fonction de la position des résidus. La partie N-terminale de la myotiline contient le SRR, qui comprend des résidus hydrophobes étendus (H, jaune) et représente le "point chaud mutationnel" de la protéine (gris). Les mutations pathologiques connues sont indiquées. Les domaines Ig 1 et 2 sont colorés en bleu et en rouge, respectivement, suivis de la queue carboxyl-terminale. Dans le cadre de cette étude, la myotiline pleine longueur fusionnée à la Trx N-terminale (violet) a été utilisée dans cette étude. Les grandes valeurs de compacité dérivées de la méta-structure indiquent des positions de résidus typiquement enfouies à l'intérieur de la structure 3D, tandis que les petites valeurs se trouvent à l'intérieur de la structure 3D, tandis que les petites valeurs correspondent à des résidus exposés au solvant. La ligne en pointillé représente la valeur moyenne de compacité (environ 300) de la protéine bien repliée. Des valeurs nettement plus faibles (200) sont observées pour les protéines structurellement flexibles.

**En 2023**, cette analyse [présente l'ablation de la palladine dans le cœur adulte ce qui provoque une cardiomyopathie dilatée associée à des anomalies du disque intercalaire](#). La palladine (PALLD) appartient à la famille PALLD/myopalladine (MYPN)/myotiline de protéines contenant des immunoglobulines associées à l'actine dans la ligne Z sarcomérique. PALLD est exprimée de manière ubiquitaire sous plusieurs isoformes, et sa plus longue isoforme de 200 kDa, principalement exprimée dans les muscles striés, présente une forte homologie structurelle avec MYPN. Les mutations du gène MYPN sont associées à des cardiomyopathies humaines, alors que le rôle de PALLD dans le cœur reste inconnu, en partie à cause de la létalité embryonnaire des souris knock-out pour PALLD. Dans un criblage de levure à deux hybrides, CARP/Ankrd1 et FHOD1 ont été identifiés comme de nouveaux partenaires d'interaction de la région N-terminale de PALLD. Pour étudier le rôle de PALLD dans le cœur, il fut généré des souris knock-out PALLD conditionnelles (cPKO) et inductibles (cPKOi) spécifiques des cardiomyocytes. Alors que les souris cPKO ne présentaient aucun phénotype pathologique, l'ablation de PALLD chez les souris cPKOi adultes a entraîné une dilatation cardiaque progressive et un dysfonctionnement systolique, associés à une contractilité réduite des cardiomyocytes, à des anomalies du disque intercalaire et à une fibrose, ce qui démontre que PALLD est essentiel pour une fonction cardiaque normale. **Les souris doublement cPKO et MYPN knockout (MKO) ont présenté un phénotype similaire à celui des souris MKO, ce qui suggère que MYPN ne compense pas la perte de PALLD chez les souris cPKO.** Des niveaux de transcription altérés des isoformes MYPN et PALLD ont été trouvés dans le tissu myocardique de patients humains atteints de cardiomyopathie dilatée et ischémique, alors que leurs niveaux d'expression protéique n'étaient pas altérés.

Cet article porte sur [une nouvelle délétion in-frame dans MYOT provoque une myopathie distale précoce chez l'adulte](#). Les mutations missense de MYOT, qui codent pour la protéine sarcomérique à disque Z myotiline, sont à l'origine de trois principaux phénotypes myopathiques : la dystrophie musculaire des ceintures proximales, la myopathie à corps sphéroïde et la myopathie distale d'apparition tardive. **Il est décrit une famille porteuse d'une délétion hétérozygote de MYOT (Tyr4\_His9del) qui se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire distale d'apparition précoce à l'âge adulte et pathologiquement par une myopathie myofibrillaire (MFM)**. La modélisation moléculaire de la protéine myotiline complète a révélé que les acides aminés 4-YERPKH-9 sont impliqués dans des interactions locales dans la partie N-terminale de la myotiline. L'injection de l'ARN MYOT humain muté synthétisé in vitro ou d'un plasmide portant sa séquence ADNc dans des embryons de poisson zèbre a entraîné des défauts musculaires caractérisés par une désorganisation sarcomérique des fibres musculaires et un élargissement de la bande I, ainsi que de graves déficiences motrices. Il est identifié la nouvelle délétion Tyr4\_His9 de MYOT comme la cause d'une MFM à début précoce avec un phénotype de myopathie distale et fournissons des données soutenant l'importance de la séquence d'acides aminés pour le rôle structural de la myotiline dans l'organisation sarcomérique des myofibrilles.

Cette analyse porte sur [les gènes MYOT et CRYAB mutés chez l'homme provoquent un phénotype myopathique chez le poisson zèbre](#). Les myopathies myofibrillaires (MFM) sont un groupe de maladies neuromusculaires héréditaires partageant des caractéristiques histologiques communes, telles que le dérèglement myofibrillaire, la désintégration du disque Z et l'accumulation de produits de dégradation dans des agrégats de protéines. Elles sont causées par des mutations dans plusieurs gènes qui codent pour des protéines structurales ou des chaperons moléculaires. Néanmoins, les mécanismes par lesquels les gènes mutés entraînent l'agrégation des protéines sont encore inconnus. Pour dévoiler le rôle de la myotiline et de l' $\alpha$ B-cristalline dans la pathogenèse de la MFM, nous avons injecté dans des œufs fécondés de poisson zèbre au stade d'une cellule des plasmides d'expression contenant des séquences d'ADNc de MYOT humaine sauvage ou mutée (p.Ser95Ile) et de CRYAB humaine sauvage ou mutée (p.Gly154Ser). **Il est évalué les effets sur la survie des poissons, leur comportement moteur, leur structure musculaire et leur développement. Nous avons constaté que les poissons zèbres transgéniques présentaient des défauts morphologiques plus graves chez ceux qui surexprimaient les gènes mutants.** Ces derniers ont développé un phénotype myopathique compatible avec celui de la myopathie myofibrillaire humaine, y compris la formation d'agrégats de protéines. Les résultats indiquent que les mutations pathogènes des gènes de la myotiline et de l' $\alpha$ B-cristalline associées à la MFM provoquent une altération structurelle et fonctionnelle du muscle squelettique chez le poisson zèbre, faisant ainsi de cet organisme non mammifère un modèle puissant pour disséquer la pathogenèse de la maladie et trouver d'éventuelles cibles médicamenteuses.

**En 2025** un article révèle [une Duplication du gène de la myotiline causant une myotilinopathie tardive](#). Il a été identifié ici une duplication de l'ensemble du gène MYOT comme la cause moléculaire d'une myotilinopathie à révélation tardive présentant des caractéristiques cliniques et pathologiques typiques. Conclusions : **Cette étude élargit le spectre moléculaire de la myotilinopathie et met en évidence l'utilisation du séquençage à lecture longue dans le diagnostic des maladies neurologiques génétiques causées par des duplications et des variantes structurales génomiques.** La myotilinopathie ainsi que d'autres myofibrillaires et myopathies distales devraient

être prises en compte dans le diagnostic différentiel des patients souffrant de faiblesse musculaire distale, même lorsqu'ils sont âgés.

## **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](#)