

Téléthonine

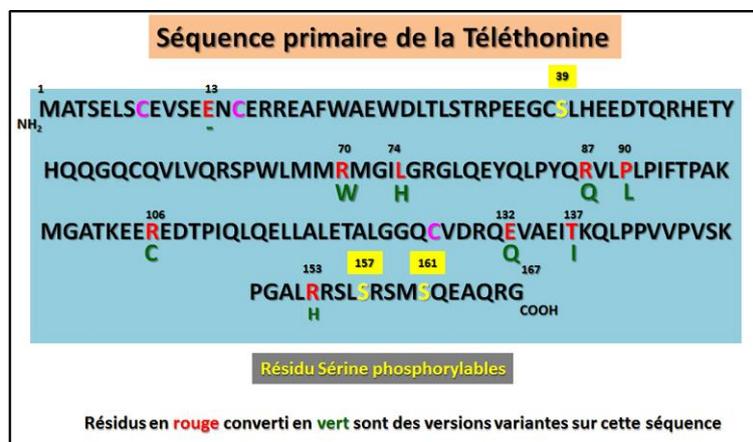
INTRODUCTION

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.

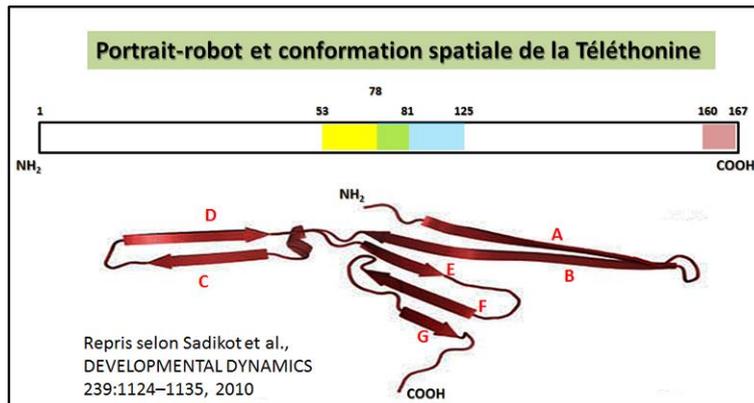
La Téléthonine

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.



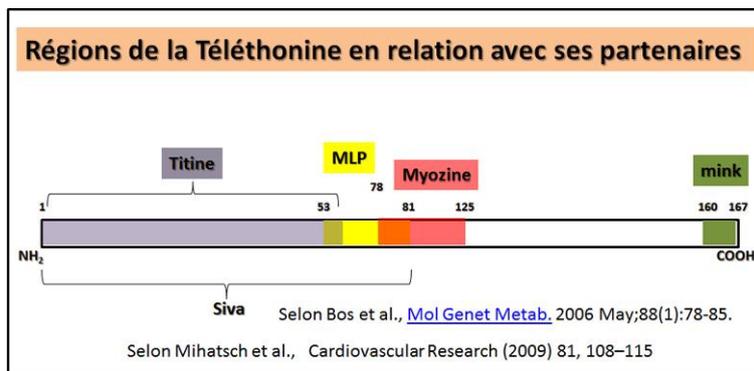
Rapidement la séquence primaire de la Téléthonine sera connue comme cela est présenté sur l'illustration présentée ci-contre. Si on y détecte selon quelques publications de petites variantes cette séquence courte ne contiendrait qu'un seul site potentiel de phosphorylation sur le résidu Sérine N°39.



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

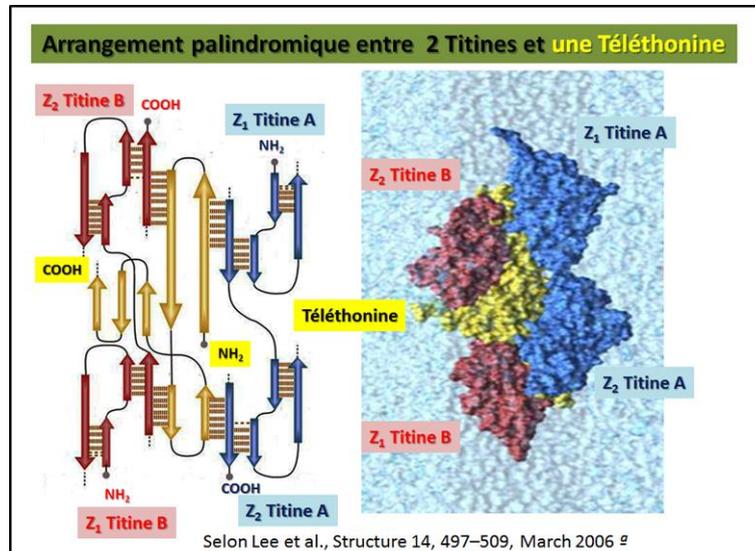
La Téléthonine avec ses diverses structures hélicoïdales et leurs repliements respectifs possède un [rôle totalement différent pour ses 2 extrémités N- et C-terminales](#). Parmi les partenaires de la Téléthonine la plus importante fut d'abord la **Titine** (voir **fiche correspondante**) comme étant 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](#).



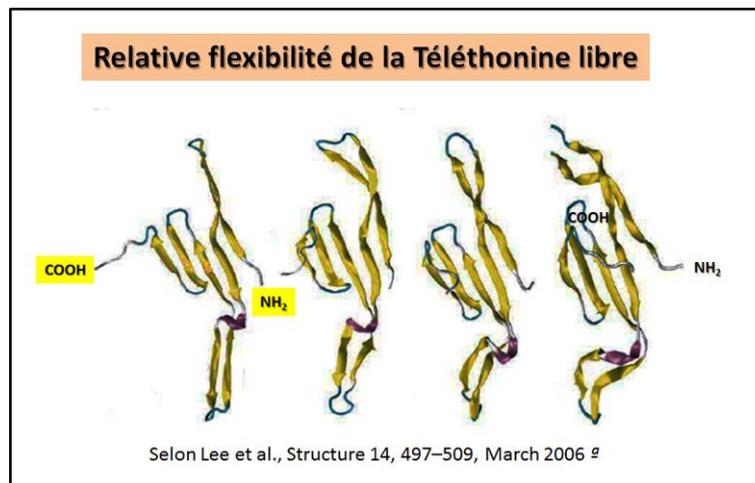
Une association particulière entre la [Téléthonine et la protéine MLP](#) (voir fiche correspondante). Puis une association entre la protéine codant pour la [sous-unité bêta du canal K+ dite minK et la Téléthonine](#). Enfin également une [association de la Téléthonine impliquant les Myozénines](#) et 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.

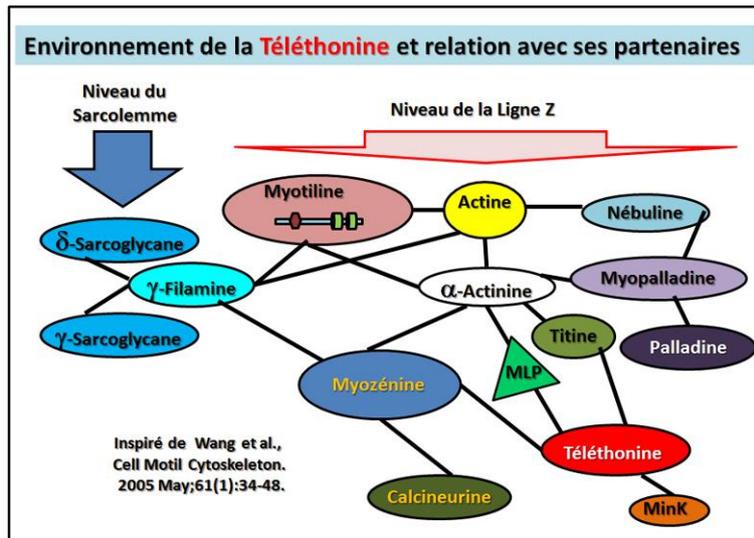
Rôle de la Téléthonine



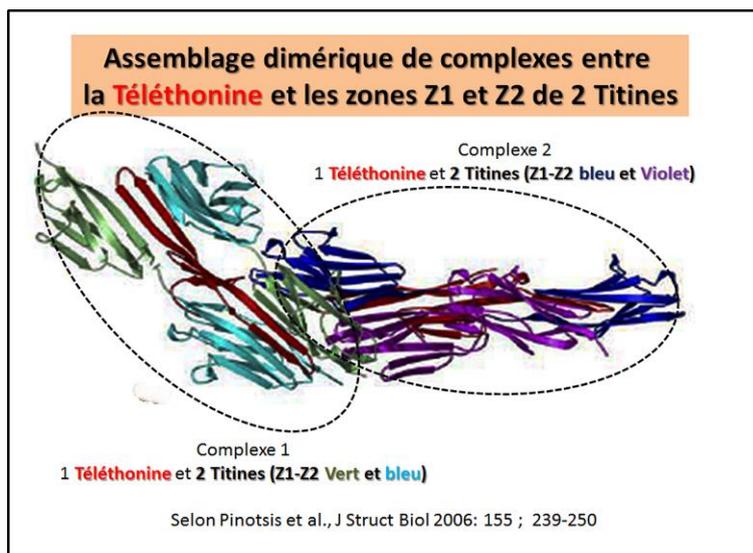
Une propriété importante de la Téléthonine est d'être impliquée dans le [développement et la régulation de l'assemblage des protéines du sarcomère](#). A ce titre il y a bien sûr le complexe Titine-Téléthonine qui constitue un [lien super stable](#) au niveau de la ligne-Z du sarcomère. Ainsi il existe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

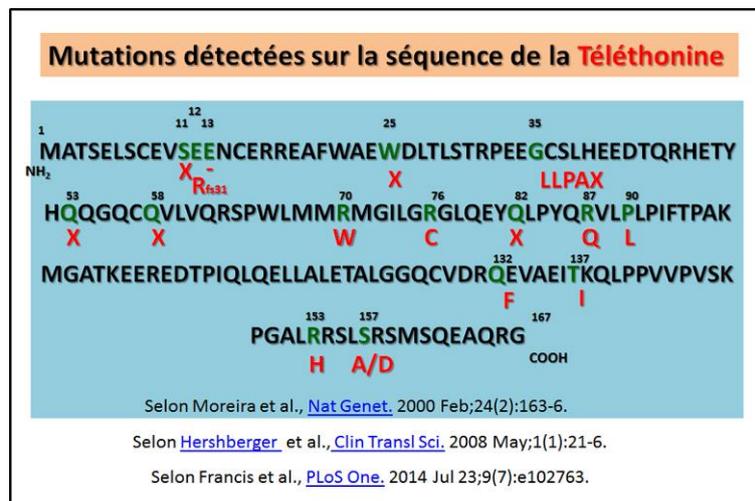
En réalisant le [mutant dépourvu de la Téléthonine](#) on obtient un animal (le poisson Zèbre) où il y a rupture du lien entre la membrane et le sarcomère mais pas de désorganisation du sarcomère lui-même Rapidement la Téléthonine (**Tcap**) fut associée avec [des défauts cardiaques](#).

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.

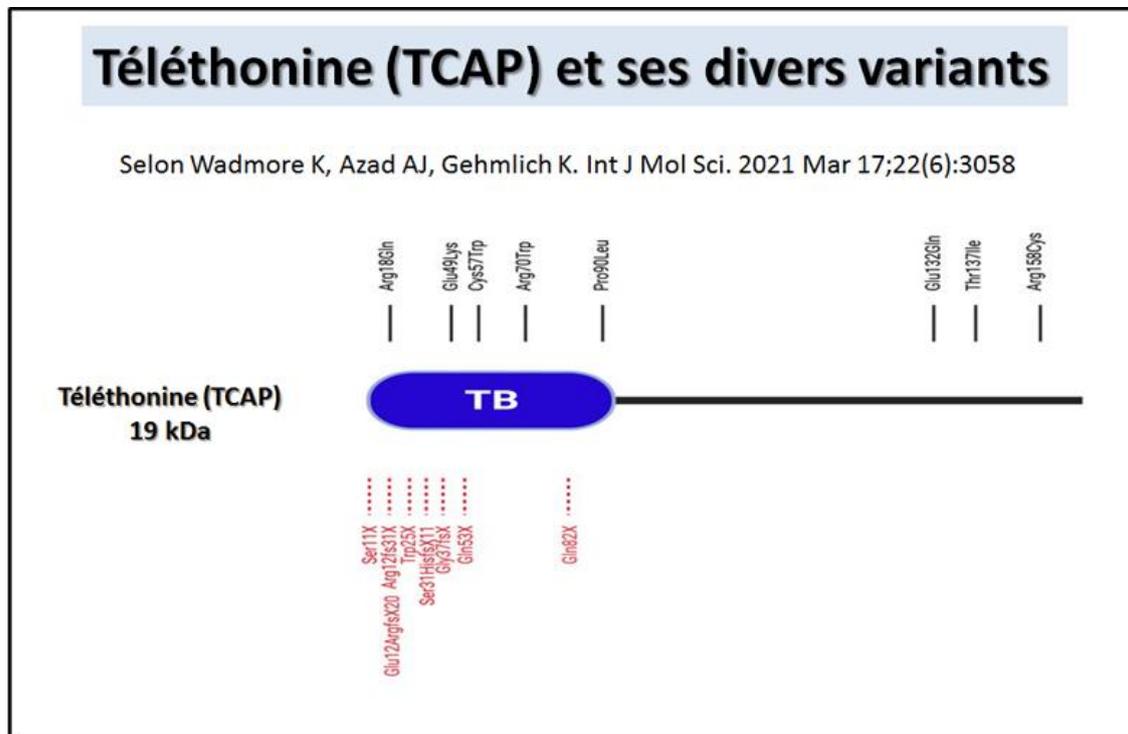
Dans ce travail original il est déterminé la caractérisation moléculaire, et la régulation de la transcription du gène codant pour la Téléthonine chez le Porc. Ces résultats fournissent des informations utiles pour mieux définir l'exacte [fonction de la TCAP dans les muscles squelettiques chez le porc](#). 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 2021, on trouve dans [cet article des informations sur le rôle des protéines du disque Z dans la myopathie et la cardiomyopathie](#). Le disque Z agit comme une structure riche en protéines pour fixer les filaments fins dans les unités contractiles, les sarcomères, des cellules musculaires striées. Les protéines présentes dans le disque Z font partie intégrante du maintien de l'architecture du sarcomère. Elles lui permettent également de fonctionner comme un centre de signalisation (bio-mécanique). De nombreuses protéines interagissent dans le disque Z pour faciliter la transduction de la force et la signalisation intracellulaire dans les muscles cardiaques et squelettiques. **Cette revue se concentre sur six protéines clés du disque Z : l' α -actinine 2, la filamine C, la myopalladine, la myotiline, la téléthonine et le PDZ-motif alternativement épissé du disque Z (ZASP), qui ont toutes été associées à des myopathies et à des cardiomyopathies.** Nous résumerons les variantes pathogènes identifiées dans les six gènes codant pour ces protéines et examinerons leur implication dans la myopathie et la cardiomyopathie. La liste de la fréquence des allèles mineurs (MAF) de ces variants dans la base de données d'agrégation du génome (GnomAD) version 3.1 aidera à réévaluer de manière critique la pathogénicité sur la base de la fréquence des variants dans les cohortes de populations normales. Schéma de la téléthonine

En 2022, dans cette étude figure [des résultats sur des patients d'un centre neuromusculaire chinois atteints de dystrophie musculaire des ceintures R7 liée à la téléthonine](#). La dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) est un groupe de maladies neuromusculaires cliniquement et génétiquement hétérogènes. La LGMD-R7, causée par des mutations du gène de la téléthonine (TCAP), est l'une des formes les plus rares de LGMD, et seul un petit nombre de

cas de LGMD-R7 ont été décrits, principalement chez des patients brésiliens. Deux patients atteints de LGMD-R7 ont été recrutés dans un centre neuromusculaire chinois. Des données démographiques et cliniques ont été recueillies. Des examens de laboratoire et une électromyographie ont été effectués. Une coloration de routine et immunohistochimique des échantillons musculaires a été réalisée, et un panel de séquençage de nouvelle génération pour les gènes associés aux maladies neuromusculaires héréditaires a été utilisé pour l'analyse. Les patients présentaient une faiblesse musculaire prédominante. L'électromyographie a révélé des changements myopathiques. La biopsie musculaire a révélé des caractéristiques myopathiques, telles qu'une variation accrue de la taille des fibres, une atrophie et une régénération des fibres musculaires, une légère hyperplasie du tissu conjonctif et une désorganisation du réseau myofibrillaire. **Le séquençage de la prochaine génération a confirmé que deux patients présentaient des mutations dans le cadre de lecture ouvert de la TCAP.** L'un des patients présentait des mutations hétérozygotes composées, et l'autre patient était porteur d'une nouvelle mutation homozygote. L'analyse par Western blotting du lysat du muscle squelettique a confirmé l'absence de téléthonine chez les patients. Nous avons décrit deux patients atteints de LGMD-R7 présentant un phénotype classique de LGMD et une nouvelle mutation homozygote de la TCAP. Notre recherche élargit le spectre de la LGMD-R7 due à des mutations de la TCAP en se basant sur des patients d'un centre neuromusculaire chinois.

En 2023, le sarcomère est [bien la plus petite unité fonctionnelle de la contraction musculaire](#). Il est délimité par une structure riche en protéines connue sous le nom de disque Z, alternant avec des bandes M. Le disque Z ancre l'acte de contraction dans le tissu musculaire. Le disque Z ancre les filaments fins riches en actine et joue un rôle crucial dans le maintien de la stabilité mécanique du muscle cardiaque. Une multitude de protéines interagissent entre elles au niveau du disque Z et régulent les propriétés mécaniques des filaments fins. Au cours des deux dernières décennies, le rôle du disque Z dans la contraction du muscle cardiaque a été largement évalué, mais l'impact des variantes génétiques des protéines du disque Z n'a pas encore été entièrement élucidé. Cette revue traite des différentes protéines du disque Z (alpha-actinine, filamine C, titine, protéine LIM musculaire, **téléthonine**, myopalladine, nebullette et nexiline) et des protéines associées au disque Z (desmine et obscurine) et de leur rôle dans la stabilité structurelle du muscle cardiaque et la signalisation intracellulaire. Cette revue explore également la façon dont les variantes génétiques des protéines du disque Z sont liées à des pathologies cardiaques héréditaires appelées cardiomyopathies.

On va trouver dans cet article [les protéines structurelles et de signalisation du disque Z et leur rôle dans les cardiomyopathies](#). Le sarcomère est la plus petite unité fonctionnelle de la contraction musculaire. Il est délimité par une structure riche en protéines connue sous le nom de disque Z, alternant avec des bandes M. Le disque Z ancre les filaments minces riches en actine. Le disque Z ancre les filaments fins riches en actine et joue un rôle crucial dans le maintien de la stabilité mécanique du muscle cardiaque. **Une multitude de protéines interagissent entre elles au niveau du disque Z et régulent les propriétés mécaniques des filaments fins. Au cours des deux dernières décennies, le rôle du disque Z dans la contraction du muscle cardiaque a été largement évalué, mais l'impact des variantes génétiques des protéines du disque Z n'a pas encore été entièrement élucidé.** Cette revue traite des différentes protéines du disque Z (alpha-actinine, filamine C, titine, protéine LIM musculaire, **téléthonine**, myopalladine, nebullette et nexiline) et des protéines associées au disque Z (desmine et obscurine), ainsi que de leur rôle dans la stabilité structurelle du muscle cardiaque et dans la contraction intracellulaire. Chaque protéine citée ici possède dans l'article en référence son propre portrait-robot.

En 2025, cet article concerne [L'administration de TCAP par AAV sauve la dislocation des mitochondries dans la dystrophie musculaire des ceintures R7.](#) La dystrophie musculaire des ceintures R7 est une maladie génétique rare causée par des variantes homozygotes ou hétérozygotes composées du gène de la titine-cap (TCAP) qui entraîne l'absence de la protéine téléthonine. Les principales caractéristiques pathologiques de la dystrophie musculaire des ceintures R7 sont la variation de la taille des fibres, la centralisation nucléaire et la distribution anormale des mitochondries. Les mécanismes sous-jacents à cette maladie ne sont pas clairs et il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour la dystrophie musculaire des ceintures R7. **Cette étude a établi un modèle de souris déficiente en Tcap pour explorer le mécanisme pathologique de la dislocation des mitochondries et les stratégies thérapeutiques potentielles.** Il est ainsi utilisé des méthodes telles que la protéomique, l'immunofluorescence, la coloration histopathologique et le western blotting pour explorer le mécanisme de la dislocation des mitochondries. De plus, dans la recherche d'une intervention thérapeutique prospective pour ce trouble, le virus adéno-associé de sérotype 2/9 a été utilisé pour délivrer le gène Tcap dans les muscles de ces souris, facilitant ainsi l'expérimentation préclinique. Après 2 mois et 7 mois, le phénotype musculaire a été évalué et les souris sélectionnées ont été euthanasiées sans cruauté pour une analyse moléculaire et histologique ultérieure. Le phénotype des souris Tcap-/- imite celui observé chez les personnes atteintes de la dystrophie musculaire des ceintures R7. Cette étude a permis d'élucider le mécanisme de dislocation mitochondriale dans la dystrophie musculaire des ceintures R7. Grâce à nos expériences in vitro, il fut découvert que la téléthonine contribue à préserver l'intégrité de la desmine en empêchant sa troncation à l'extrémité N-terminale. En outre, la téléthonine se combine à la desmine et se colocalise au disque Z. La recherche a montré que le gène Tcap joue un rôle crucial dans le contrôle de l'organisation du cytosquelette de la desmine. L'absence de téléthonine entraîne un effondrement du cytosquelette de desmine. Cela entraîne une désorganisation du réseau mitochondrial, ce qui conduit à un dysfonctionnement mitochondrial. En outre, l'étude a examiné l'efficacité du remplacement de la Tcap par le virus adéno-associé (AAV) chez les souris Tcap-/- . L'administration intramusculaire d'AAV a permis d'observer des améliorations spectaculaires du phénotype musculaire, de la pathologie musculaire, des niveaux de CK, de l'imagerie par résonance magnétique musculaire, de l'organisation du réseau mitochondrial et de la fonction mitochondriale. Les résultats de cette étude ont démontré que la déficience en téléthonine entraînait l'effondrement du cytosquelette de la desmine, ce qui provoquait la dislocation des mitochondries. La thérapie de remplacement par AAV pourrait constituer une option thérapeutique sûre et efficace pour la dystrophie musculaire des ceintures R7. Cette étude met en évidence le potentiel de la thérapie de remplacement par AAV pour des types spécifiques de dystrophie musculaire des ceintures.

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