

La Titine

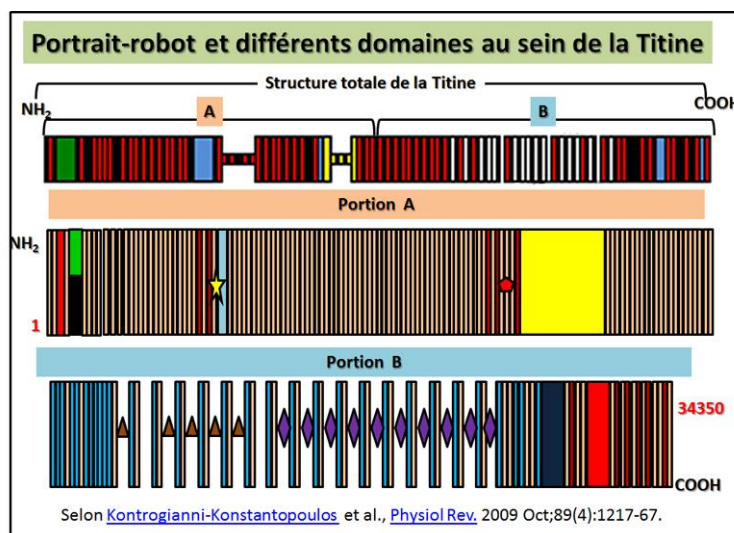
INTRODUCTION

En 1979 déjà de nombreuses études concernaient le Muscle. Parmi les protéines du muscle comme la Myosine (chaînes lourde de 200 kDa) et la Filamine (protéine de 280 kDa) étaient déjà découvertes mais des protéines de poids moléculaire avoisinant les 1000 kDa furent alors détectées et comme cela apparaissait comme **la découverte d'une protéine géante** dont le nom dérivé du mot Titan (= de grande taille) fut **choisi comme étant la Titine**. Ainsi la mise en place d'un sarcomère (sarcomérogénèse) demandait la participation de protéines **dites géantes** et parmi celles-ci, au nombre de 3 principales il fut établi que **la plus grande était bien la Titine**. Cette protéine est considérée comme importante pour l'assemblage et la stabilité du sarcomère et son organisation qui est indiquée dans **une plus récente revue (2009)**.

La Titine

Tableau récapitulatif des séquences des Titines			
Protéine	PM	Locus	Sites d'expressions
Titine	3 816 030 kDa	2q31	Muscle

Comme cela est résumé ci-dessous **la Titine** possède différents types de modules et des zones de contacts multiples avec des protéines du sarcomère. Les informations de séquences concernant cette protéine géante sont réunies dans le tableau ci-dessous. Un lien SwissProt permet de consulter des informations supplémentaires pour plus de détails : [Q8WZ42](#).



Il existe au moins 8 isoformes de Titine obtenues par **épissage alternatif** du gène. Le sigle abrégé de la **Titine est TTN**. Un portrait-robot de la Titine, déduit de la revue précédente, illustre la taille « géante de la protéine » comme indiqué ci-contre. On va distinguer sur cette illustration de nombreux motifs colorés qui sont, soit des domaines, soit des séquences répétitives, et que l'on a indiqué sur le schéma et répertoriés dans la liste suivante:

*152 Domaines de type-Immunoglobuline. (Petits rectangles Brun Clair =Motif **Ig**)

*132 Domaines fibronectine de type III . (Petits rectangles Bleu Clair = Domaine FN)

*31 Répétition **PEVK**. Séquences répétitives d'environ 27 résidus riches en proline(P) aide glutamique (E) et lysine (K) formant un bloc dit **PEVK**. (Grand rectangle vert foncé = Région PEVK)

*19 Répétition **KELCH**. Distribuées au long de la séquence on trouve ici et là une zone recouvrant approximativement 50 répétitions d'acides aminés et contenant certains résidus conservés. Cette séquence se replie en une structure secondaire Bêta-hélicoïdale, que l'on trouve dans plusieurs protéines ayant la capacité de se lier à l'Actine. L'identification d'une telle zone porte le nom de la première protéine la possédant = **la protéine KELCH** (En 1993 pour la première fois on parle du motif KELCH qui est présent dans la séquence de la protéine baptisée [kelch ORF1 découverte chez la Drosophile](#)).

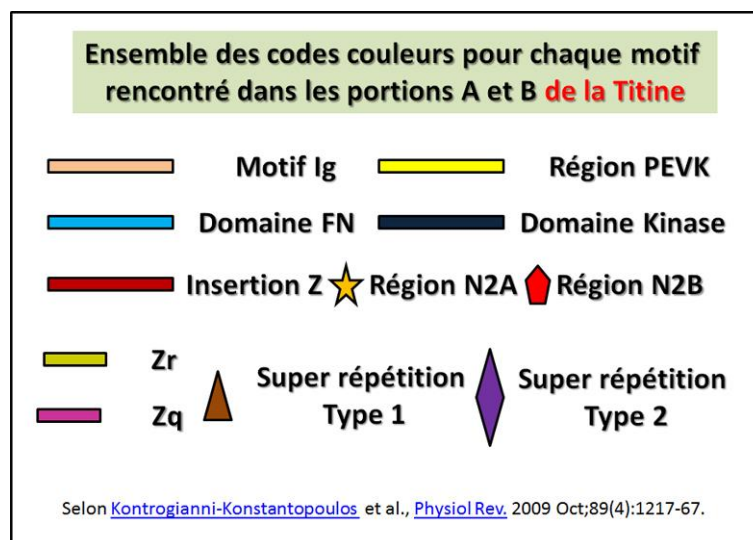
*17 Répétitions **RCC1 RCC1**. Zones dites [RCC1](#) d'environ une cinquantaine de résidus distribués dans la séquence de la Titine qui vont favoriser une structure en hélice-Bêta.

*15 Répétitions **WD**. Zones dites [WD](#) d'environ 40 résidus formant des séquences répétitives, qui se terminent généralement par un tryptophane (W) et un acide aspartique (D), Distribués dans la séquence de la Titine de telles répétitions WD vont également favoriser une structure en hélice-Bêta. Cependant ces répétitions WD ont un. [rôle encore à décrypter](#) mais qui apparaît proche de celui des zones dites **KELCH**.

*14 Répétitions **TPR**. Zones dites [TPR](#) d'environ 35 résidus distribués dans la séquence de la Titine et qui sont des motifs qui favorisent une structure en hélice suivie d'un coude permettant d'induire une association avec d'autres structures hélicoïdales.

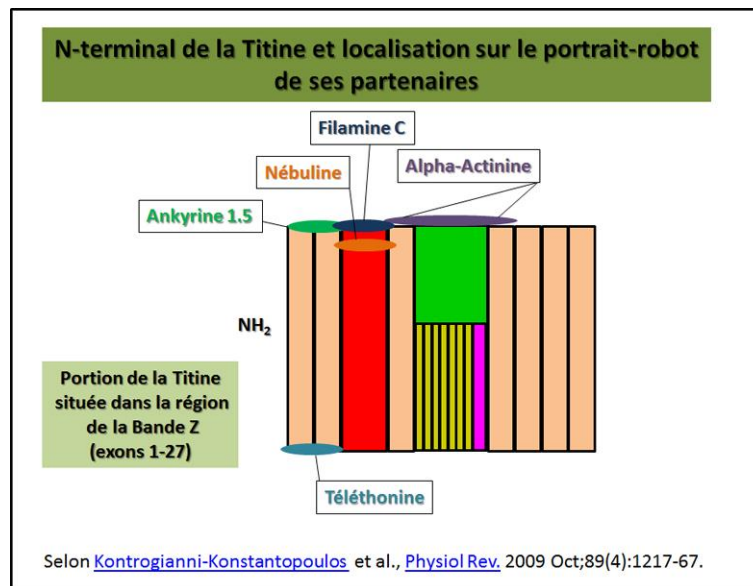
*1 Domaine protéine kinase (Grands rectangles Bleu foncé = Domaine Kinase).

Les autres légendes figurants dans ce schéma sont directement issues de [l'article original](#) et on pourra le consulter pour plus de détails.

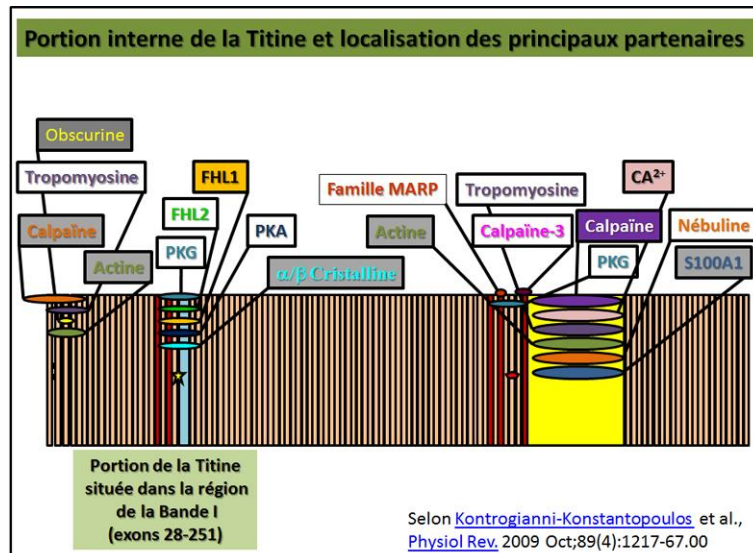


Les régions N2B, N2A, Super répétition type 1, type 2s, sont indiquées dans les légendes Fig2 et 3 de [l'article original](#). On pourra y trouver des informations supplémentaires qui selon les types d'isoformes de Titine reflètent les différences entre les divers muscles. Tout au long de la structure allongée de la Titine, il y a des zones de contacts avec différentes protéines du muscle qui furent bien identifiées et dont le détail est présenté dans la suite de cette fiche informative sur la Titine. L'ensemble des couleurs et des motifs choisis pour indiquer sur cette longue séquence de 3450 résidus sont résumée dans un schéma récapitulatif qui est présenté ci-contre.

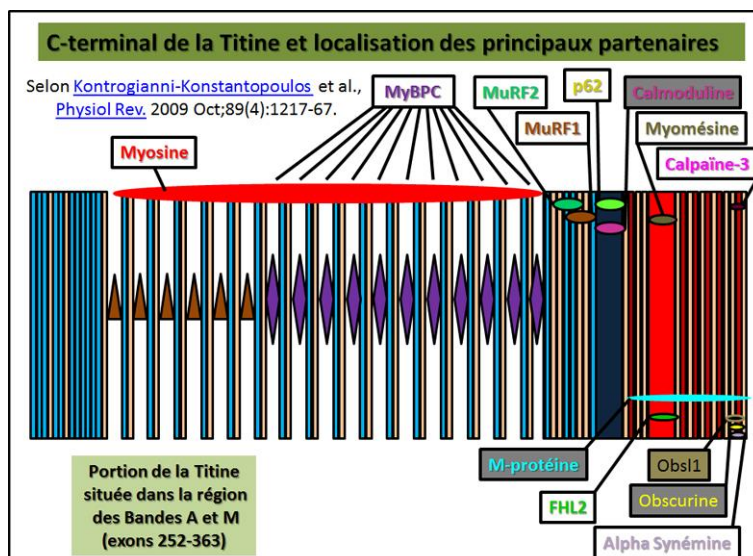
Les partenaires de la Titine



Sans surprise on va donc retrouver la plupart **des protéines du disque Z** et au fur et à mesure que l'on progresse le long du sarcomère les protéines décrites dans les zones I et A comme indiqué dans le chapitre « Les protéines spécifiques du Sarcomère. [La revue sur ce sujet](#) en fait le répertoire et en scindant la structure de la Titine en plusieurs morceaux une description de ces zones d'association peut-être illustrée. Ci-dessous une reprise de ces illustrations est donnée dans une version française. Le premier motif est le Motif N-terminal de la Titine et ses associations comme cela est indiqué dans la figure présentée ci-contre. Dans cette partie N-terminale de la Titine des zones de contacts sont faiblement établies pour une association avec des protéines de structure : La Téléthonine [O15273](#) / L' Ankyrine [P16157](#) / L' Alpha-Actinine [P35609](#) / La Nébuline [P20929](#) / La Filamine-C [Q14315](#).



Puis une représentation de la **partie centrale de la Titine** présente des associations spécifiques qui impliquent des protéines musculaires ayant des fonctions plus diverses. On trouve en particulier : La Tropomyosine [P09493](#) mais également l'Actine, toujours la Nébuline [P20929](#), la S100 [P23297](#) des Calpaïnes [P07384](#) dont la Calpaïne-3 [P20807](#), la PKA [P17612](#), la PKG [P22612](#), La FHL-1 [Q13642](#) et FHL-2 [Q14192](#), l'Alpha/Bêta-Crystalline [P02511](#) et des protéines de la famille des MARP mais également le Calcium. Une représentation schématique indique en français parfois plusieurs zones de contacts pour une même entité ([détails dans cette revue](#)).

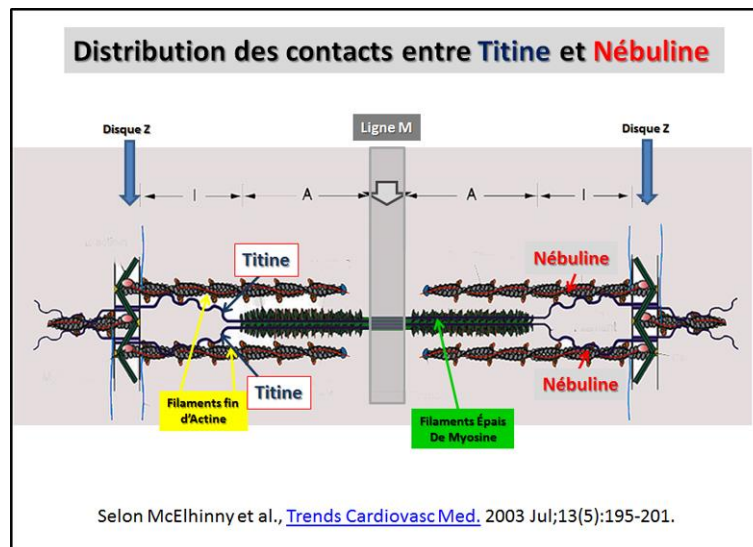


Enfin la zone C-terminale de la Titine révèle des associations avec de nouveaux partenaires avec parmi eux bien sur la Myosine (en effet cette zone de la Titine chevauche alors la bande M du sarcomère qui se trouve constitué par des parties bâtonnet de molécules de myosines assemblées tête-bêche). Mais on va avoir également la MyBPC (selon les muscles : de type rapides, [Q14324](#), lents [Q00872](#) où cardiaque [Q14896](#)), la MuRF-1 [Q969Q1](#) et la MuRF-2 [Q9BYV6](#), la Calmoduline [P62158](#), la M-protéine [P54296](#) (en fait on parle maintenant de la la Myoméline [Q5VTT5](#)), l' Obscurine [Q5VST9](#), et l'Obsl1 [Q75147](#), de nouveau la calpaïne-3 [P20807](#), et la FHL-2 [Q14192](#), la Nbr1 [Q14596](#). Le schéma ci-dessous donne les zones de

contacts avec les différentes protéines citées dans le texte. Pour de plus larges références sur ces contacts voir [la revue ici indiquée](#).

Rôle de la Titine

La Titine et ses protéines associées sont responsables de la stabilité du sarcomère. La Titine participe à l'assemblage des sarcomères naissants durant le [développement de cellules musculaires](#). Dans les muscles squelettiques et cardiaques de vertébrés, chaque [molécule de Titine adhère](#) à la Myosine des filaments épais sur presque toute sa longueur, et participe à l'élasticité de chaque demi-sarcomère de la ligne-M à la ligne Z.



Un schéma récapitulatif est présenté ci-dessous en français et on y retrouve les principaux éléments du sarcomère ce qui permet de mieux montrer les rapports entre la Titine (en bleu sur ce schéma), et l'ancrage sur les lignes Z du filament épais dont le composant majeur est la myosine. Des détails sur le schéma original peuvent être obtenus [dans la revue suivante](#).

On trouvera une définition relativement détaillée sur la relation structure-fonction de la Titine dans le muscle squelettique [en consultant le lien ici indiqué](#).

Pour conclure ce chapitre, une revue sur le sujet rédigée par un spécialiste du domaine illustre bien que la [Titine est une protéine monstrueuse](#) qui contrôle le sarcomère. Ainsi réalisant la colonne vertébrale d'un nouveau type de filament on va parler de la Titine comme le [constituant majeur du filament du 3ème type](#).

La Titine et les pathologies associées

Au cours du séquençage du génome humain la protéine géante que l'on nomma Titine fut un candidat du [locus 2q31](#) pour être responsable de pathologies familiales, de cardiomyopathies dilatées, qui furent désignées sous le [sigle CMDIG](#). Les [mutations trouvées sur la Titine](#) furent rapportées en grand nombre dès 2002, et la taille de la protéine implique que de nombre [CMDIG](#) uses mutations sont encore à découvrir comme l'indique en 2010 [ce récent travail](#).

Pour autant on va trouver des informations sur les défauts de la Titine impliquant des pathologies dans des revues moins ciblées et donc relatives également à des défauts sur d'autres protéines musculaires. Ainsi on aura des défauts de la Titine qui seront responsables d'un type de Dystrophie des ceinture bien défini sous le sigle LGMD 2J (Voir les LGMD2s: Fiche récapitulative).

On parlera alors, dès 2005 de [pathologies du sarcomère](#) dans les cardiomyopathies dilatées ou plus largement de [protéines du sarcomère impliquées dans des cardiomyopathies](#), ou même de *myopathies* liées au [Filament fin](#) ou au [Filament épais](#).

Avancées depuis 2013

Le rôle de la [Titine est mis en avant dans le processus de la contraction musculaire](#). Cela conduit à une remise en cause du concept de l'unité fonctionnelle du muscle basée sur le sarcomère et uniquement les 2 types de filament, l'Actine et la Myosine. En particulier l'article démontre comment la Titine est un participant actif dans la régulation de la force musculaire en modifiant sa rigidité d'une manière activation / force dépendante et en se liant à l'actine, de manière à ajuster la longueur libre du ressort qui constitue la propriété principale de cette protéine. Un autre rapport présente la Titine comme une protéine responsable, [si elle est altérée, de nombreuses pathologies](#).

Chez une famille répertoriée comme atteinte d'une myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce, ce travail rapporte l'identification d'une nouvelle mutation au niveau de la Titine (TTN). L'[analyse détaillée du gene codant pour la Titine](#) présente la zone de mutation majeure (dite fondatrice) qui est considérée comme une cause fréquente de myopathie myofibrillaire avec insuffisance respiratoire précoce.

De [nouvelles familles d'origines ethniques diverses](#) sont identifiées comme porteuses de mutations au sein de la Titine. Le séquençage systématique de tous les exons permet de mettre directement ces mutations avec la pathologie de type myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce (HMERF).

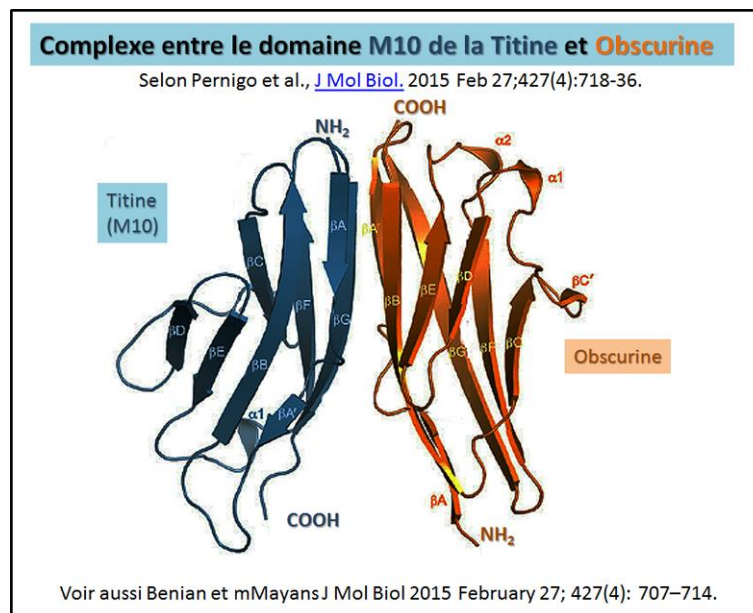
Plus récemment une étude apporte de [nouvelles données sur ce type de pathologie](#) nommée : Myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce. Ce rapport définit clairement que l'apparition dans diverses populations de la pathologie est en relation directe avec la Titine. Ce résultat fut établi dans tous les échantillons de biopsie musculaire étudiés parmi les protéines myofibrillaires analysées toutes étaient présentes mais il y avait absence de Titine.

Dans un Muscle, une amélioration de la force résiduelle a fait l'[objet d'un examen sous la forme d'une brève revue](#). Son mécanisme reste incertain, à ce jour, mais il y a trois hypothèses généralement admises: 1) la non-uniformité de la Longueur des fibres composantes, 2) l'engagement au niveau du sarcomère d'éléments passifs, et 3) une augmentation du nombre de ponts transversaux. La deuxième hypothèse suggère que des éléments passifs dans les sarcomères (c.-à-d., La Titine) pourraient, lors de l'activation par le calcium suivie par l'étirement, avoir perdu leur propriété d'élasticité.

En 2014, une suppression de l'action de la [Titine au niveau de la jonction entre les Bandes A et I du sarcomère](#) (élimination de la zone codée par les exons 251 à 269, voir détail dans la référence indiquée), va entraîner une altération du rôle critique qu'exerce la Titine dans la

détection **biomécanique des contractions plus particulièrement au niveau cardiaque**. La **Titine** est étudiée dans ce travail pour [ses propriétés de viscoélasticité](#) dans **myofibrilles musculaires squelettiques** .

La forme **Alpha de la Synémine** est identifiée comme [se localisant dans la bande M du sarcomère](#) grâce à une ‘interaction spécifique avec la **région de M10 qui correspond à la dernière région Ig de la Titine située en C-terminal**. Ce travail révèle qu’au cours d’un **exercice d’intensité aiguë** il y a [modification de la Phosphorylation de la Titine](#) ce qui va provoquer une **rigidité accrue des myofilaments cardiaques**.



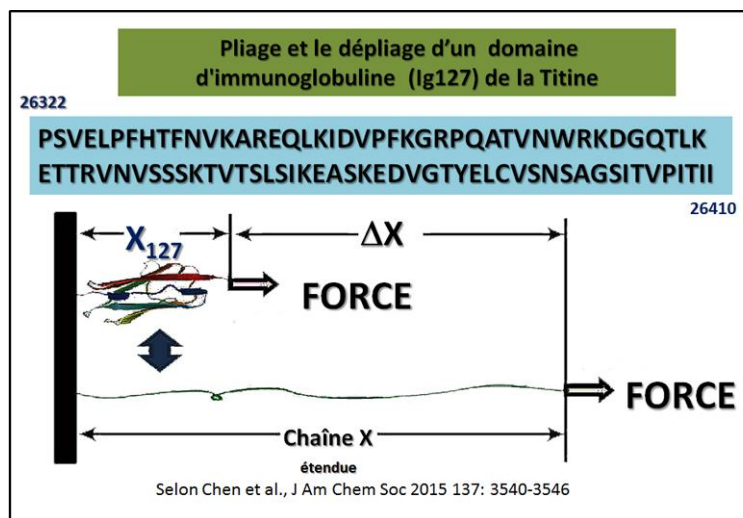
En 2015, il y a également augmentation de la rigidité du myocarde chez un modèle murin due à [un changement d’expression d’isoforme de Titine](#) suite à un remodelage musculaire après des exercices excentriques intenses (Voir plus de détails dans l’article original). Il est ainsi progressivement établi que la [Titine en particulier dans le coeur est un acteur principal pour renforcer les ponts](#) (connexion entre Myosine et Actine), au sein des fibres musculaires. La structure cristalline de la [Titine humaine par son motif M10 forme un complexe avec l’Obscurine](#) qui se révèle être le module de la bande M capable de **réaliser une fermeture à glissière spécifique et conservée dans le Muscle**. Un schéma récapitulatif montre la représentation spatiale des séquences respectives de la Titine (résidus 34252 à 34350) et de l’Obscurine qui sont impliquée dans cette fermeture à glissière et sont présentées ci-contre en référence à l’analyse présentée dans l’article indiqué.

Un autre travail sur l’arrangement spatial particulier [analyse également le complexe entre Titine et Obscurine](#) dont les hélices en épingles à cheveux permettent une association spécifique et démontre l’existence d’un nouveau rôle pour un tel sous-ensemble de domaine Ig .Ce rapport indique un nouvelle allèle de la maladie suite à une mutation de novo ce qui indique la [vulnérabilité mutationnel de la Titine sur son exon 343](#). Cela conduit à une myopathie héréditaire avec une insuffisance respiratoire précoce et des mutations concernant des changements tels P30091I ou C30071R. .

Les fréquences de tremblements musculaires chez les patients possédant une Titine altérée sont inférieures à la normale. Ce constat est compatible avec une rigidité musculaire plus réduite et ces résultats suggèrent que la [Titine affecte le réglage de la fréquence des](#)

[frissons](#). Les effets cardiaques de la troncature de la Titine ont été enregistrés et cette analyse est rapportée dans ce travail sur [diverses versions variantes de la séquence de la Titine](#) (TTNtv). La rigidité du [myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque](#) est analysée en détails en particulier en relation avec la **distribution du Collagène et de la Titine**.

Une revue indique et commente [les connaissances actuelles sur la distribution de la Titine](#) par rapport aux bandes A, I et M ainsi que ses relations avec les filaments d'Actine et de Myosine. Ce travail se concentre sur les mutations concernant plus particulièrement [les mutations dans la portion M10 de la Titine](#) et en donne la caractérisation sur les propriétés biophysiques de cette extrémité C-terminale de la protéine.

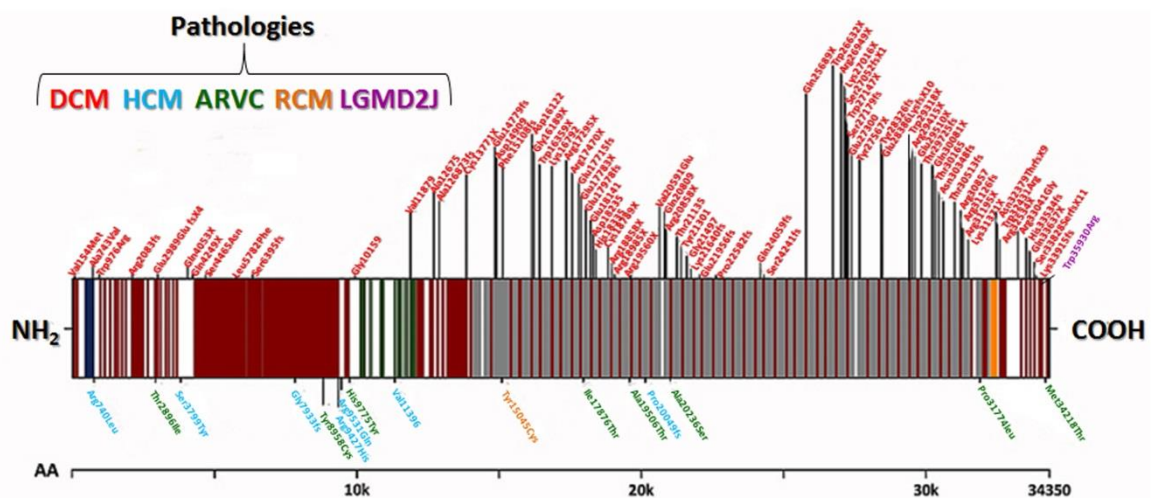


La dynamique de l'équilibre au cours des transitions imposées par le [du pliage et le dépliage d'un domaine d'immunoglobuline \(Ig127\)](#) est analysée en détail dans ce travail et une illustration indique les performances élastiques de cette zone prise comme modèle pour mieux comprendre l'élasticité de la Titine dans son ensemble. Une illustration montre le domaine et son maximum d'extension possible correspondant à la séquence 26322-26410

Une nouvelle **stratégie thérapeutique de la cardiomyopathie dilatée provoquée** par [des mutations sur la Titine consiste à utiliser des antisens spécifiques dédiés à la réalisation d'épissage d'un exon ciblé](#) sur le gène codant pour la protéine. Possibilité d'éliminer le codon stop de l'exon 326 en réalisant une jonction via des oligonucléotides spécifique de l'exon 325 avec l'exon 327 en gardant la portion codante de **l'exon 326 avant la mutation**. Cette stratégie permet de convertir une Titine mutée non fonctionnelle (C. 43628msAT) contenant un codon stop prématuré en une Titine avec un épissage fonctionnel.

On parle de [pathologie affectant la Titine comme d'une Titinopathie](#) et en particulier dans le cas où la pathologie est provoquée par un clivage spécifique C-terminal de la Titine par la Calpaïne-3 ce qui altère la fonction de la Titine (Voir détails dans l'article en référence et la distribution de **plusieurs mutations concernant cette zone C-terminale altérée dans les pathologies de types LGMD2J**).

Compilation des mutations détectées sur la Titine



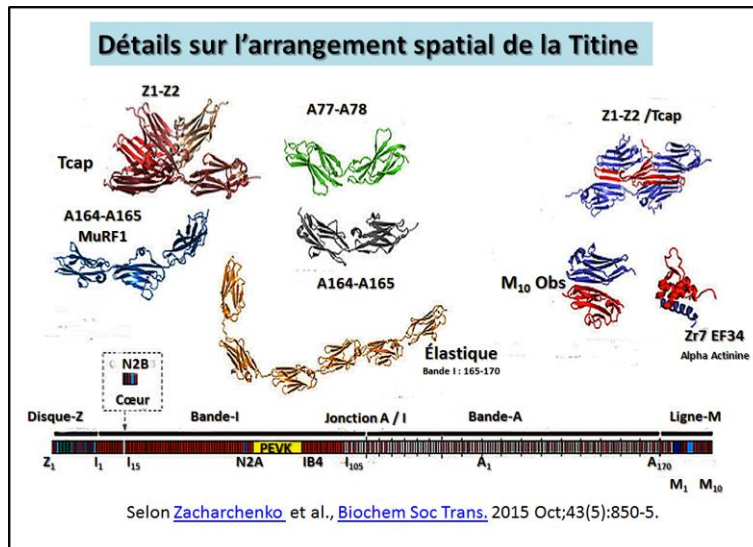
Selon [Neiva-Sousa et al., Heart Fail Rev.](#) 2015 Sep;20(5):579-88.

Avec [Zheng et al., Mol Neurobiol.](#) 2016 Oct;53(8):5097-102

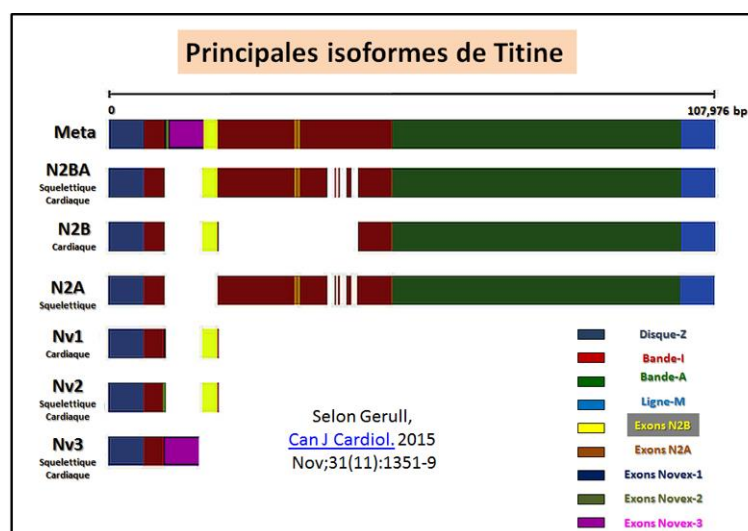
Dans cette revue on va trouver un bilan des connaissances sur la Titine qui est relativement récent (2015) et qui fait la [compilation de l'ensemble des mutations enregistrées sur la Titine](#) en fonction des pathologies concernées. Une illustration reprend les informations contenues dans l'article en référence et indique la distribution sur le portrait-robot de la Titine de ces diverses mutations ainsi que les pathologies observées chez l'homme.

Les mutations de la Titines qui se traduisent par [une cardiomyopathie dilatée concernent en fait une organisation insuffisante du sarcomère](#). Des cas particuliers de plusieurs mutations ciblées comme par exemple W954Ret/ou plusieurs cas de faux sens (voir détails dans l'article original) qui se trouvent distribuées tout au long de la séquence de la Titine concernent dans ce travail une mise au point d'une stratégie avec des cellules dites « iPS » permet d'envisager une nouvelle technique thérapeutique

Identification d'une [nouvelle mutation dans le gène codant pour la Titine \(Trp 35930Arg\)](#) chez une famille chinoise avec une pathologie de type Limb-Ceinturon Dystrophie musculaire 2J. Cette mutation est intégrée dans la compilation des mutations illustrée plus haut. Le [rôle de la phosphorylation de la Titine](#) est étudiée dans ce travail en relation avec le **développement de l'amyotrophie.**



Des [progrès structurels sur l'organisation de la Titine sont annoncés](#) dans ce travail qui donne plus d'information pour une compréhension atomique des fonctions des multi-domaines la constituant et les relations mécaniques avec les myofilaments et leurs architectures. Un schéma structurel de la Titine redonne l'identification des diverses structures répétitives constituant la protéine avec les références sur les zones du sarcomère couverte par la Titine ainsi qu'une identification des sigles pour diversifier les séquences selon leurs localisations. Quelques structures spatiales illustrent également ce schéma (Voir détails dans l'article original).

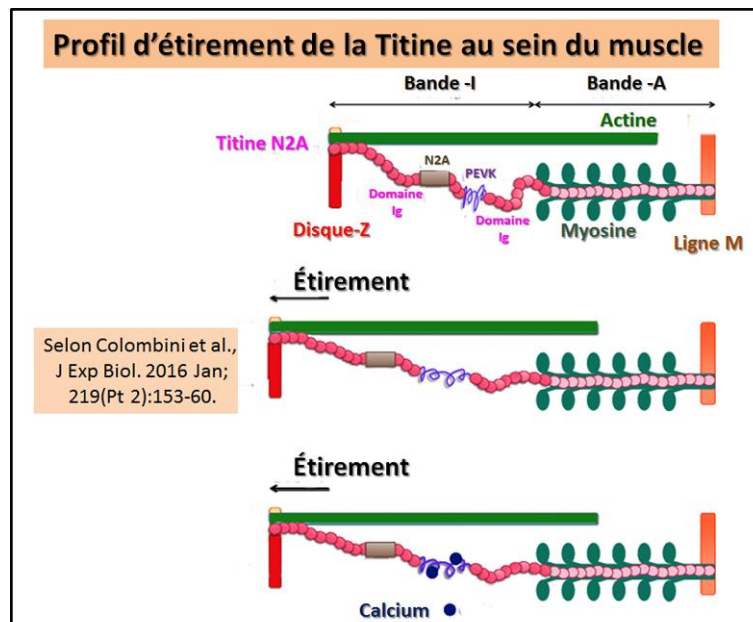


L'étude présentée dans ce travail rapporte [l'évolution du rôle de la Titine](#) dans la **physiologie cardiaque** et dans la **cardiomyopathie associée**. Dans ce travail une mise à jour des diverses isoformes de la Titine au niveau du muscle squelettique mais aussi du muscle cardiaque est extraite de l'article original et figure dans le schéma suivant présenté ci-contre.

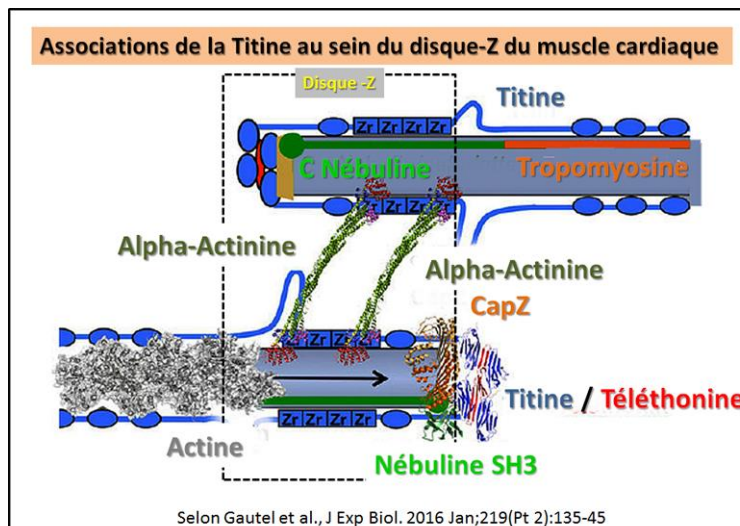
En 2016, un étude démontre que l'augmentation [des forces sans relation avec les pont entre Actine et Myosine](#) (Crossbridge) après un étirement du muscle strié se trouve activé et **lié aux types d' isoformes spécifique de Titine** au sein du muscle considéré. Un tel résultat est

confirmé par les analyses et commentaires sur [ce type de rôle passif de la protéine géante](#) qu'est la **Titine**. Ainsi la présente investigation reflète le [travail accompli par la Titine qui assiste le muscle et en particulier le repliement fonctionnel des filaments](#) et les rapports entre l'Actine et la Myosine au sein d'un sarcomère au cours de la contraction musculaire. Ainsi, il est admis que [la Titine contribue](#) à la loi de Frank-Starling au niveau du cœur par **les réarrangements structuraux des deux protéines majeurs du muscle** constituantes des filaments fin et épais.

Un modèle de continuum multi-échelle est alors proposé sur [la mécanique du muscle squelettique prédisant une amélioration de la force basée](#) sur l'**interaction entre Actine et Titine**. Par ailleurs il est observé une [diminution de l'amélioration de la force dans les sarcomères](#) du muscle squelettique avec une **délétion au niveau de la Titine**. La **Titine**, est à considérer [comme un médiateur central pour hypertrophique](#). Cette protéine géante est impliquée dans le remodelage et la signalisation du Muscle. On retrouvera dans ce travail une illustration de la longueur totale de la Titine avec des détails à jour sur les divers partenaires distribués sur toute la longueur de cette séquence comme cela à déjà été illustré plus haut (Voir détail dans cette référence)



La **Titine** est également un générateur de force au [sein du sarcomère à la fois par son élasticité mais aussi par sa relative raideur](#) en particulier pour ce qui concerne la distance contrôlée entre chaque filament de **Myosine par rapport aux filaments d'Actine** au sein des fibres musculaires. Au sein des fibres musculaires on va découvrir le rôle exact et la participation de la Titine par son élasticité et sa capacité à se stabiliser sous l'influence d'une liaison avec la calcium dans un état étiré. Cette situation est résumée en 3 étapes dans un [schéma directement issu de l'article en référence](#), qui indique la situation au repos et au cours des étirements suite aux cycles de contractions relaxation du muscle au niveau d'un sarcomère.



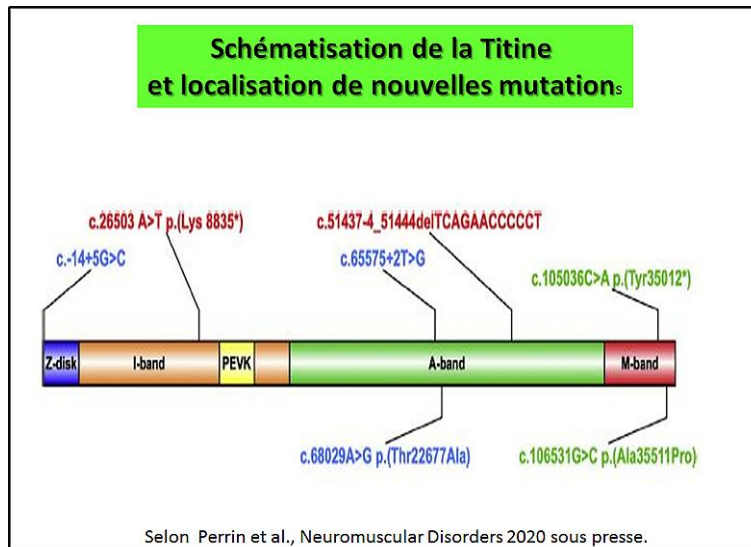
Dans cet article du début de l'année 2016 une situation précise de l'organisation du Disque-Z est mise en focus dans une analyse de la distribution de la Titine et de ses principaux partenaires dans cette zone en reprenant les informations les plus récentes acquises par les toujours très nombreuses études concernant la Titine. Un schéma donne une indication sur cette organisation précise de la zone du [Disque-Z en regard de la présence de plusieurs Titines et sur l'architecture](#) contrôlée de la distribution des filaments de Myosine qui en résulte.

En 2017, dans ce chapitre en évolution permanente il est bon de considérer aussi cette dernière revue, qui basée sur une approche en microscopie électronique conduit à l'émergence de ce qui est maintenant connu et accepté sous le terme de Titine, comme [un élément élastique classé comme un composant des filaments de troisième type](#).

Une nouvelle publication rapporte l'[existence d'une «seconde troncature» dans la séquence de la TTN](#) ce qui va entraîner une dystrophie musculaire récessive précoce. Il est ainsi analysé dans cette étude la somme de six variants rares dans le TTN, dont quatre étaient des faux variants et deux ont été prédits comme pouvant être très dommageables. Il s'agit d'une part d'une substitution de nucléotides dans l'intron 362 (c.107377 + 1G> A) qui est susceptible de perturber le site d'épissage consensus, et d'autre part d'une nouvelle mutation non-sens dans l'exon 352 (c.97863G> A p (Trp32621 *)). Une nouvelle délétion est analysée dans ce travail qui conduit à un décalage du cadre dans l'exon 353 (c.98603delT p. (Phe32868Serfs * 11)). Par ailleurs une nouvelle séquence variante non-sens est également décrite pour l'exon 329 (c.87529A> T p. (Lys29177 *)).

En 2019, cette récente analyse porte sur [les effets de la L-Arginine sur l'expression de la Titine](#) dans le muscle soléaire du rat après un déchargement des membres postérieurs.

Il est rapporté en détail dans cette étude [l'existence d'un épissage au niveau de la séquence de la Titine](#) qui est susceptible de réguler la cardiotoxicité associée à la **thérapie génique par la calpaïne 3** au cours d'un traitement de la dystrophie musculaire du ceinturon-membre de type 2A.



En 2020, cet article indique l'importance d'une [stratégie intégrée génotype-phénotype pour démêler les bases moléculaires des titinopathies](#). En particulier dans cette étude on trouve une illustration pour la localisation schématique des mutations du patient étudié et muté sur la titine. La description des principaux domaines de la protéine titine composés par le disque Z en partie N-terminale de la protéine à la bande M en C-terminal. Entre ces deux domaines, la titine est composée par la bande I, riche en motif de type Ig, le domaine PEVK riche en acides aminés Proline (P), acide glutamique (E), valine (V) et lysine (K) se répète, le Bande A riche en motifs de type Ig et fibronectine de type III. Chaque domaine interagit avec certaines des protéines partenaires essentielles pour le développement, le maintien et l'intégrité du sarcomère. La localisation des mutations des patients identifiées par NGS et vérifiées par séquençage de Sanger est décrite en vert pour P1 et P2 en rouge pour P3 et en bleu pour P4. Le schéma figure ci-contre comme indiqué dans l'article original en référence.

Toujours en 2020, dans cette étude on trouve la description de [l'existence de nouveaux variants de titine tronquée hétérozygote](#) affectant la bande A qui sont **associés à une cardiomyopathie et une myopathie / dystrophie musculaire**. Bien que le gène codant pour la titine (TTNtv) hétérozygote affectant la bande A soit connu pour provoquer une cardiomyopathie dilatée, cet article présente des preuves que divers variantes peuvent dans certains cas provoquer une nouvelle myopathie squelettique dominante avec un schéma de faiblesse des ceintures. Ces **résultats soulignent l'importance des soins multidisciplinaires** pour les patients atteints de TTNtv en bande A qui peuvent être à risque de maladie multisystémique.

En 2021, cette étude concerne plus particulièrement le [segment N-terminal de titine urinaire comme biomarqueur de l'atrophie musculaire](#), avec une faiblesse acquise en unité de soins intensifs et une application possible pour le syndrome des soins post-intensifs. Le fragment N reflète en particulier une atrophie musculaire et une faiblesse chez les patients atteints de maladies chroniques. **Il peut être utilisé pour prédire le risque de syndrome de soins post-intensifs ou pour surveiller l'état des patients après la sortie de l'hôpital pour une meilleure gestion nutritionnelle et de réadaptation**. Dans cette étude on trouve de plus plusieurs conseils sur l'utilisation de ce biomarqueur prometteur dans le syndrome des soins post-intensifs.

Ce nouveau travail concerne [les mécanismes de la cardiomyopathie dilatée liée à la version de titine tronquée TTNtv](#). L'étude décrit des aperçus sur des modèles de poisson zèbre. Ces dernières années, le poisson zèbre (*Danio rerio*) est apparu comme un système modèle alternatif puissant pour étudier la fonction de la titine dans le cœur sain et en rapport avec la maladie. Des modèles embryonnaires de poisson zèbre optiquement transparents ont démontré les rôles clés de la titine dans l'assemblage du sarcomère et le développement cardiaque. La disponibilité croissante d'outils d'imagerie sophistiqués pour l'évaluation de la fonction cardiaque chez le poisson zèbre adulte a révolutionné le domaine et ouvert de nouvelles opportunités pour la modélisation des troubles génétiques humains. **Des poissons zèbres génétiquement modifiés qui portent une version de TTNtv affectant la bande A de type humain ont maintenant été générés** et il a été démontré qu'ils développaient spontanément une pathologie DCM (=Dilated CardioMyopathy) avec l'âge. Ce modèle de poisson zèbre sera une ressource précieuse pour élucider les effets de modification du phénotype des facteurs génétiques et environnementaux, et pour explorer de nouvelles thérapies médicamenteuses.

En 2022, dans cette analyse il est proposé un kit ELISA sandwich qui révèle une élévation marquée des niveaux du fragment N-terminal de la titine dans l'urine des souris mdx. Chez l'homme, l'introduction d'un kit de dosage immuno-enzymatique (ELISA) en sandwich a révélé une augmentation de plus de 700 fois des niveaux de fragment N-terminal de titine dans l'urine des patients pédiatriques atteints de DMD. En particulier, le taux de titine urinaire diminue avec le vieillissement, reflétant la progression de la fonte musculaire. Chez la souris, le développement d'un kit ELISA très sensible est attendu. Nous avons développé un kit ELISA sandwich pour mesurer les niveaux de fragment N-terminal de titine dans l'urine de souris. Le kit développé a montré une bonne linéarité, récupération et répétabilité dans la mesure des niveaux de fragment N-terminal de titine recombinante ou naturelle de souris. La concentration du fragment N-terminal de la titine dans l'urine des souris mdx était plus de 500 fois supérieure à celle des souris normales. **La titine urinaire a été analysée plus en détail en étendant la collecte d'échantillons d'urine aux souris mdx jeunes (3-11 semaines) et âgées (56-58 semaines). La concentration dans le groupe jeune était significativement plus élevée que dans le groupe âgé.** On en a conclu que la dégradation des protéines musculaires est active et persistante chez les souris mdx, même si le phénotype musculaire est léger. **Ces résultats offrent la possibilité de développer des traitements de la DMD visant à atténuer la dégradation des protéines musculaires** en surveillant les niveaux de titine urinaire.

En 2022, dans cette étude [il est exposé une nouvelle Stratégie de séquençage à long lit pour localiser les variants dans les domaines répétés de la Titine \(=TTN\)](#). La protéine baptisée Titine est responsable de l'élasticité des muscles. Le gène TTN, composé de 364 exons est soumis à un épissage alternatif important et conduit à différentes isoformes exprimées dans les muscles squelettiques et cardiaques. Les variants du TTN sont responsables de myopathies présentant un large spectre phénotypique et une transmission autosomique dominante ou récessive. Le domaine codant de la bande I, fortement soumis à l'épissage alternatif, contient un bloc de trois zones de séquences répétées avec 99 % d'homologie. Le séquençage et la localisation des variants dans ces zones sont complexes lorsqu'on utilise le séquençage à lecture courte, une technique de séquençage de deuxième génération. Il a ainsi été mis en place un protocole basé sur la technologie de séquençage de troisième génération (séquençage long reads). **Cette nouvelle méthode permet de localiser les variants dans ces zones répétées afin d'améliorer le diagnostic des myopathies liées**

au TTN et de proposer l'analyse des apparentés dans le cadre d'un dépistage postnatal ou pré-natal. (nombreuses illustrations dans l'article en référence).

En 2023, cet article [présente une extension de l'histoire de la titine et de la fonction musculaire](#). Dans cette revue, il est récapitulé les avancées majeures dans la découverte des filaments de titine et la reconnaissance de leurs propriétés et de leur fonction jusqu'à aujourd'hui. Il est discuté brièvement de l'évolution de notre compréhension de la disposition et des interactions de la titine dans les sarcomères musculaires et il est passé en revue les faits essentiels concernant la séquence de la titine au niveau du gène (TTN) et de la protéine. Il est abordé également les propriétés de la titine importantes pour la stabilité des unités contractiles et l'assemblage et le maintien des protéines sarcomériques. La majeure partie de la discussion est centrée sur la fonction mécanique de la titine dans le muscle squelettique. Il est rapporté les étapes importantes de la recherche sur le rôle de la titine dans le développement de la tension passive dépendant de l'étirement, il est rappelé les raisons de l'énorme diversité élastique de la titine et il est fait une mise au point sur les mécanismes moléculaires de l'élasticité de la titine, dont les détails émergent encore à l'heure actuelle. Il est présentée une réflexion sur les connaissances actuelles sur la façon dont les fibres musculaires se comportent mécaniquement si la rigidité de la titine est supprimée et sur la façon dont la rigidité de la titine peut être régulée dynamiquement, par exemple par des modifications post-traductionnelles ou par la liaison du calcium. **Enfin, il est mis en lumière des idées nouvelles et passionnantes, mais encore controversées, sur le rôle que joue la titine dans le développement de la tension active, comme l'activation et la contraction dépendantes de la longueur à partir de longueurs musculaires plus importantes.** (consulter en particulier les figures 1 et 2 de l'article en référence qui comportent de nombreuses récentes informations).

En 2024, cette analyse fait [l'exploration des variantes de la TTN en tant qu'éléments génétiques de la pathogenèse de la cardiomyopathie et indices émergents potentiels des mécanismes moléculaires dans les cardiomyopathies](#). La protéine géante titine (TTN) est une protéine sarcomérique qui forme l'épine dorsale myofibrillaire pour les composants de la machinerie contractile qui joue un rôle crucial dans les troubles musculaires et les cardiomyopathies. Le diagnostic des variantes pathogènes de la TTN a des implications importantes pour la prise en charge des patients et le conseil génétique. **Les tests génétiques pour les variants TTN peuvent aider à identifier les individus à risque de développer des cardiomyopathies, ce qui permet une intervention précoce et des stratégies de traitement personnalisées.** En outre, l'identification des variants TTN peut éclairer le pronostic et guider les décisions thérapeutiques. Il est impératif de déchiffrer les corrélations génotype-phénotype complexes entre les variantes TTN et leurs caractéristiques pathologiques dans les cardiomyopathies pour établir un diagnostic basé sur les gènes, évaluer les risques et personnaliser la prise en charge clinique. Grâce à l'utilisation croissante du séquençage de nouvelle génération (NGS), un grand nombre de variantes du gène TTN ont été détectées chez des patients atteints de cardiomyopathies. Cependant, tous les variants TTN détectés dans les cohortes de cardiomyopathies ne peuvent pas être considérés comme étant à l'origine de la maladie. L'interprétation des variants TTN reste difficile en raison de l'importante variation de fond dans la population. Cette analyse narrative visait à résumer de manière exhaustive les données actuelles sur les variants TTN identifiés dans les études publiées sur les cardiomyopathies et à déterminer quels variants spécifiques sont susceptibles d'être à l'origine de la maladie.

En 2025, cette étude porte sur [un fragment de titine est un biomarqueur sensible chez les souris modèles de la dystrophie musculaire de Duchenne portant le gène de la dystrophine humaine de pleine longueur sur le chromosome artificiel humain](#). L'activité de la créatine kinase (CK) dans le sang et les niveaux de fragments de titine dans l'urine ont été identifiés comme biomarqueurs dans la DMD pour surveiller la progression de la maladie et évaluer l'intervention thérapeutique. Cependant, la différence de sensibilité de ces biomarqueurs dans la DMD n'est pas claire. Précédemment, il a été généré des souris transchromosomiques portant le gène de la dystrophine humaine pleine longueur sur un vecteur de chromosome artificiel humain (DYS-HAC1). La dystrophine humaine dérivée de **DYS-HAC1** a amélioré les phénotypes pathologiques observés chez les souris DMD-null, qui sont dépourvues de la totalité des 2,4 Mb du gène de la dystrophine. Dans cette étude, nous avons comparé les valeurs de l'activité CK plasmatique et les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez des souris de type sauvage (WT), **DYS-HAC1**, DMD-null, et **DYS-HAC1 ; DMD-null**. L'activité CK plasmatique et les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez les souris DMD-null étaient significativement plus élevés que chez les souris WT. **Bien que l'activité CK plasmatique ne montre pas de différence significative entre les souris WT et les souris **DYS-HAC1 ; DMD-null**, les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez les souris **DYS-HAC1 ; DMD-null** étaient plus élevés que chez les souris WT.** L'administration de dystrophine humaine à des souris **DYS-HAC1 ; DMD-null** a considérablement amélioré les phénotypes de la dystrophie musculaire observés chez les souris DMD-null ; cependant, la proportion de myofibres avec des noyaux centraux chez les souris **DYS-HAC1 ; DMD-null** avait tendance à être légèrement plus élevée que chez les souris WT. Ces résultats suggèrent que les niveaux de fragments de titine urine/plasma pourraient être un biomarqueur plus sensible que l'activité de la CK plasmatique.

En 2025, cette étude propose [une analyse des variantes tronquantes du TTN dans plus de 74 000 cas révèle de nouvelles régions génétiques cliniquement pertinentes](#). Il y avait 2446 (4,9%) cas C/A et 482 (2,0%) cas NM avec 2446 et 528 allèles TTNtv, respectivement. **Les TTNtv de toutes les bandes étaient significativement enrichis dans les cas C/A et NM par rapport aux témoins.** Un enrichissement significatif des TTNtv chez les C/A a été observé pour l'exon 358 de la bande M (odds ratio, 2,55 [IC à 95 %, 1,85-3,54]) mais pas pour les autres exons de la bande M. Conclusions : Dans la plus grande cohorte à site unique de cas C/A et NM avec TTNtv, un enrichissement des TTNtv à travers le TTN a été observé. Ces résultats élargissent les régions cliniquement pertinentes de la TTN.

En 2026, il est indiqué dans [cet article la quantification d'un fragment de titine sérique reflète la restauration de la dystrophine chez les souris mdx et la gravité de la maladie chez les patients atteints de dystrophinopathies](#). L'augmentation de l'expression de la dystrophine dans le muscle a été acceptée comme critère de substitution pour l'approbation accélérée des thérapies géniques dans le cadre de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Des études antérieures ont identifié un fragment de titine N-terminal dans l'urine comme biomarqueur approprié pour surveiller la progression de la maladie et les interventions thérapeutiques. Les concentrations plasmatiques d'un fragment de titine comprenant aa 2,229-2,352 se sont révélées négativement corrélées avec l'expression de la dystrophine chez des souris mdx traitées par thérapie génique AAV9-CK8- μ Dys5 micro-dystrophine. Dans cette étude, il fut ainsi cherché à déterminer quels fragments de titine peuvent être détectés dans le sérum de patients atteints de DMD et de dystrophie musculaire de Becker (DMO). En utilisant la spectrométrie de masse en tandem de surveillance de réaction sélectionnée de bas en haut, nous avons identifié plusieurs peptides sériques provenant de la région centrale de la titine. **Six anticorps monospécifiques ciblant ce fragment pourraient reconnaître un produit de**

titine protéolytique à 100 kDa, présent dans le sérum de patients atteints de DMD et de DMO, mais pas de témoins sains. Ce fragment a montré une baisse plus marquée liée à l'âge chez les patients atteints de DMD par rapport à ceux atteints de DMO. Il fut ensuite développé un immunodosage quantitatif en sandwich et montré que les concentrations de ce fragment étaient comprises entre 130 et 2390 pM chez les patients atteints de DMD et entre 110 et 3970 pM chez les patients atteints de DMO. Le même essai a montré une concentration de titine, entre 170 et 990 pM dans le plasma de souris mdx traitées, qui avait une corrélation de Pearson significative de -0,76 ($P = 1,53e-08$) avec l'expression de (micro)dystrophine dans les quadriceps. Si la corrélation négative avec l'expression de la dystrophine dans le muscle est également confirmée chez les patients atteints de DMD traités par des traitements par micro-dystrophine, ce fragment de titine sérique peut servir de biomarqueur pharmacodynamique potentiel.

En conclusion

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

- A) **La Titine** 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; [TTN](#)

Pathologies associées: CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1G; [CMD1G](#) ;
CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 9; [CMH9](#) ; MUSCULAR
DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2J; [LGMD2J](#) ; MYOPATHY, EARLY-ONSET,
WITH [FATAL CARDIOMYOPATHY](#) ; HEREDITARY MYOPATHY WITH EARLY
RESPIRATORY FAILURE; [HMERF](#) ; TIBIAL MUSCULAR DYSTROPHY, [TARDIVE](#).