

La titine ou l'élastique moléculaire du muscle strié

La titine, encore appelée connectine, est responsable de l'élasticité du muscle strié ainsi que de l'organisation moléculaire des filaments épais. Cette énorme molécule (taille moyenne 3 000 kDa) pourrait être schématiquement représentée sous la forme d'élastiques moléculaires capables de résister passivement à l'extension du muscle relâché. Les bases structurales de ces propriétés mécaniques viennent d'être en partie élucidées grâce à trois articles récemment publiés dans les revues *Nature* [1] et *Science* [2, 3].

La titine est un filament gigantesque qui, dans l'unité contractile qu'est le sarcomère, atteint environ un μm , occupant toute la longueur qui sépare les lignes M et Z (figure 1). La ligne M représente le point d'ancrage des filaments de myosine et la ligne Z celui des filaments d'actine. On distingue schématiquement deux régions distinctes dans le sarcomère: la bande I, de part et d'autre de la ligne Z, qui correspond à la localisation des filaments d'actine quand le muscle est relâché et la bande A, qui correspond à la région occupée à la fois par la myosine et l'actine. La titine est composée de quelque 300 motifs en tandem représentant des domaines des superfamilles d'immunoglobuline C2 et de fibronectine de type III, d'environ 100 acides aminés chacun. Une région, composée de 1 000 à 2 000 résidus selon les isoformes, plus récemment décrite, flanquant une séquence composée presque exclusivement de domaines immunoglobuline, située entre le filament de myosine et la ligne Z et appelée PEVK du fait de la nature des acides aminés qui la composent (Pro-Glu-Val-Lys), est présente au milieu de la bande I. La titine est également associée aux filaments épais de myosine. Pendant la contraction-décontraction du muscle, la titine interviendrait, en s'opposant aux forces contractiles produites par la myosine permettant à ces filaments de

rester centrés dans le sarcomère. Au cours de l'étirement, la titine résiste à la distension du sarcomère, notamment lorsque le point à partir duquel les filaments de myosine et d'actine ne peuvent plus interagir pour produire une force contractile est franchi. Au-delà de ce point, la titine se dissocie des filaments de myosine et peut atteindre quatre fois sa taille normale sans perdre ses ancrages aux lignes Z et M. Il avait déjà antérieurement été montré que le domaine PEVK était responsable de l'extension des sarcomères étirés à des degrés variables. C'est cette élasticité en

dehors du commun qui permet d'assurer l'intégrité musculaire même si le muscle pendant une certaine période réfractaire temporaire est alors incapable de se contracter. Les élégantes expériences menées par Tskhovrebova et Kellermyer [1, 2], consistant à attacher des molécules de titine et à les étirer progressivement, semblent montrer que la titine s'étire en deux phases distinctes et de façon non linéaire: lors de la première phase, la titine étant soumise à des tensions de faible intensité, il apparaît un étirement – et non un déploiement – des segments d'immunoglobu-

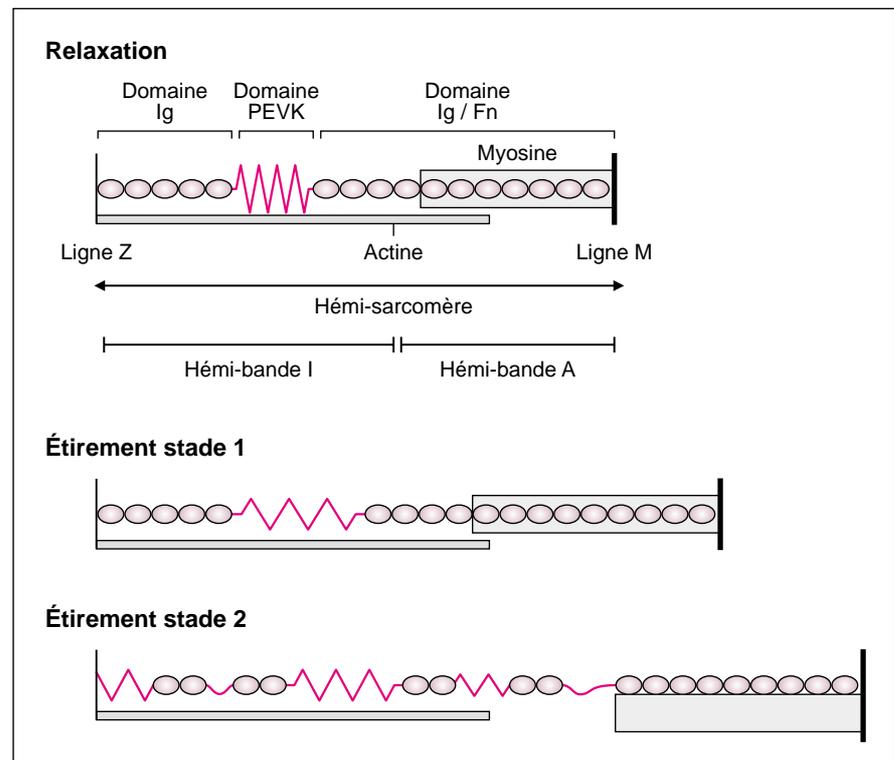


Figure 1. **Représentation schématique de la titine au sein d'un hémisarcomère.** Le domaine Ig est constitué d'unités répétées d'immunoglobuline C2. Le domaine Ig/Fn est composé de régions d'immunoglobuline C2 et de fibronectine de type III. À un premier degré d'étirement, le domaine PEVK (Pro-Glu-Val-Lys) se déploie. À un stade d'étirement plus élevé, la myosine se décroche de la titine et ce sont les domaines d'immunoglobuline qui se déploient.

line et un déroulement du segment PEVK accroissant jusqu'à plus de dix fois sa longueur de repos. La réversibilité de cette étape est assurée par une force élastique intrinsèque qui agit comme un ressort permettant la renaturation de la molécule. Lors de la seconde phase, qui n'a lieu que sous des tensions extrêmes, probablement non physiologiques, les domaines immunoglobulines se déploient successivement selon un mode « tout ou rien ». L'aspect intéressant de ce phénomène est qu'une fois déployés, contrairement à ce qui se produit au cours de la première étape, ces domaines n'exercent plus aucune force et d'autres moyens devront être mis en œuvre pour permettre leur renaturation. Cette reconformation à l'état natif est un processus lent qui ne pourra avoir lieu que si la molécule n'est plus soumise à

aucune force d'étirement. Il semble exister, d'après les expériences de Rief *et al.* [3] utilisant la microscopie de force atomique, une hiérarchie dans le déroulement de certains domaines. Ainsi, de discrètes différences dans la séquence protéique pourraient déterminer le rôle spécifique du domaine correspondant dans l'élasticité de cette étonnante molécule. Cette observation pourrait expliquer une certaine adaptation musculaire au conditionnement physique au niveau moléculaire: en effet, si l'on soumet la titine à des cycles répétés d'élongation, certains domaines finiront par ne plus réussir à recouvrer une conformation de repos et resteront déroulés, ce qui pourrait aboutir à une augmentation du seuil d'étirement au-delà duquel la résistance de la molécule est faible. En dehors de l'intérêt fondamental que

peut avoir cet extraordinaire « voyage au cœur du sarcomère », ces observations pourraient également fournir des clés moléculaires au fonctionnement de protéines non musculaires possédant ces mêmes domaines, parfois d'ailleurs impliqués dans des interactions entre protéines.

**H.G.
P.C.**

1. Tskhovrebova L, Trinick J, Sleep JA, Simmons RM. Elasticity and unfolding of single molecules of the giant muscle protein titin. *Nature* 1997; 387 : 308-12.
2. Kellermayer MSV, Smith SB, Granzier HL, Bustamante C. Folding-unfolding transitions in single titin molecules characterized with laser tweezers. *Science* 1997; 276: 1112-6.
3. Rief M, Gautel, M Oesterhelt F, Fernandez JM, Gaub HE. Reversible unfolding of individual titin immunoglobulin domains by AFM. *Science* 1997; 276: 1109-12.