

# POMGnT1

## INTRODUCTION

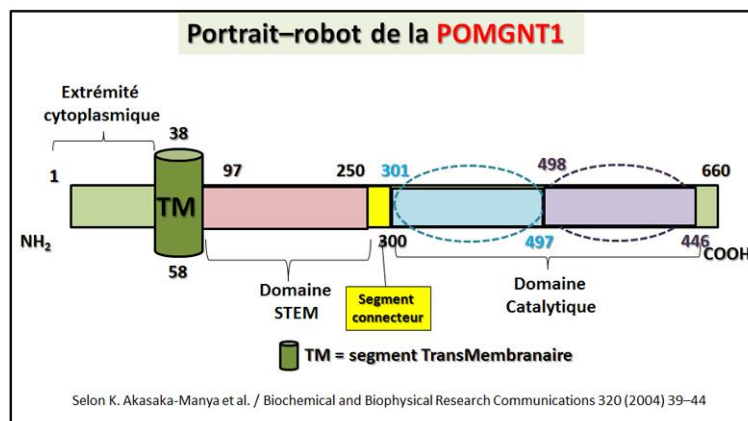
C'est dès 2001 qu'une nouvelle protéine correspondant à l'entité [bêta-1,2-N-acétylglucosaminyltransférase](#) est identifiée et son rôle semble dédié à la biosynthèse des dérivés O-glycanes mannosyle, chez les mammifères. On va alors parler de la protéine qui va prendre le sigle de **POMGnT1** (« **Protein O-linked-Mannose beta-1,2-N-acetylGlucosamiNylTransferase 1** ») dont [le clonage et l'analyse de l'expression pour le type 1 sera réalisée dès 2002](#). Puis en 2004, une étude portant sur l'analyse structure-fonction de la [protéine humaine liée à O mannose bêta 1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1](#), et ainsi dénommée la **POMGnT1**. Pour autant, notons également que cela ne sera **seulement qu'en 2012** qu'une [autre forme d'une protéine similaire](#) qui portera le sigle **POMGT2**, va être identifiée.

## La POMGnT1

**Tableau récapitulatif des séquences de la  
« Protein O-linked-Mannose beta-1,2-N-acetylGlucosamiNylTransferase »**

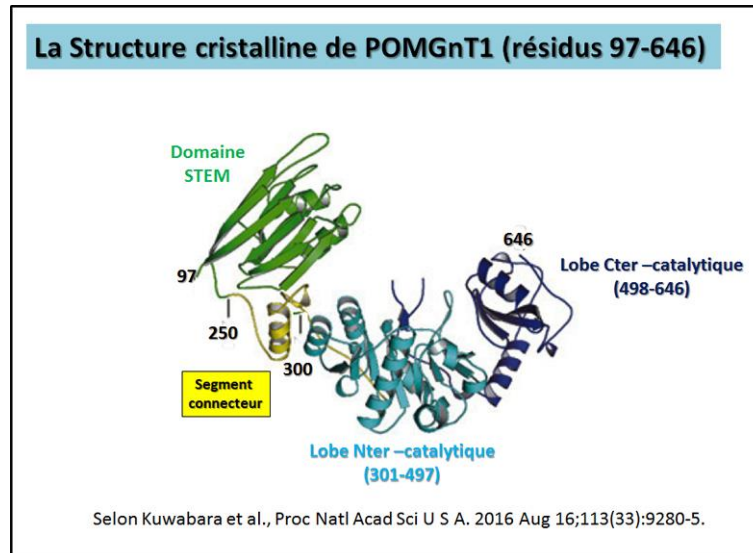
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
POMGnT1	75 kDa	1p34.1	
POMGnT2	67 kDa	3p22.1	cytoplasme

Les données sur cette nouvelle protéine sont réunies dans un simple tableau concernant plus particulièrement les séquences spécifiques et similaires que l'on va rencontrer avec la forme des **POMGnTs** soit les formes **T1** et **T2**. Pour plus de détails on peut également consulter les liens SwissProt suivant : [Q8WZA1](#) et [Q8NAT1](#).



À partir des données de séquence il fut alors possible de dresser un portrait-robot de cette protéine qui possède une séquence transmembranaire permettant à sa courte (résidus 1 à 37) séquence de se positionner dans le cytoplasme cellulaire.

Pour compléter immédiatement cette information il est important de noter que les récentes avancées (année 2016) donnent pour la POMGnT1 la réalisation d'une analyse sur la séquence 97-660 de cette protéine et que la forme soluble de POMGnT1 (résidus 97-660) a été exprimée dans les cellules HEK293T, purifiée et cristallisée sous deux formes cristallines distinctes sous différentes conditions. Une illustration de l'arrangement spatial de cette structure est présentée ci-contre en référence à l'article cité plus haut.



La Structure cristalline de la [partie C-terminale de la POMGnT1. \(résidus 97-646\)](#) se présente sous la forme de 4 régions ; un **apo-domaine Stem** (résidus 97-250), une région de connexion (résidus 251-299) et de la zone dite catalytique qui présente 2 lobes le lobe N- (résidus 300-498) et le lobe C (résidus 499-646) qui sont successivement indiqués en vert, jaune, cyan, et bleu, respectivement.

Par ailleurs dès 2011 une étude démontre les effets de la longueur et de la séquence d'acides aminés des peptides O-mannosylés sur la [spécificité de substrat de la protéine POMGnT1](#). Puis en 2015 il est confirmé que la POMGnT1 est susceptible d'être [glycosylée sous la forme de type mucine O-glycanes](#).

## Pathologies associées avec des défauts de la POMGnT

Dès 2001 concernant la [dystrophie musculaire de Duchenne et des troubles dans la migration neuronale](#) une étude démontrait que cela pouvait être causé par **des mutations dans une glycosyltransférase, la POMGnT1**. Puis c'est [en fait le Dystroglycane Alpha](#) qui semble la cible de la transférase POMGnT1.

Progressivement en 2003, c'est la perte de fonction de la glycotransférase POMGnT1, qui se [révèle l'élément majeur responsable de la pathologie](#) dite « **Muscle–Eye–Brain disease (MEB)** ». Ainsi en 2004 des données sont présentées [sur les altérations concernant l'entité POMGnT1](#) chez une famille avec des anomalies neurologiques. Une [revue propose alors le spectre phénotypique](#) dans la **maladie musculaire dite « MEB »** de la présence de **mutations ciblant la POMGnT1**.

Ensuite en 2006, on trouve des données sur les corrélations génotype-phénotype et un spectre clinique élargi [compilant des mutations connues et de nouvelles mutations sur la POMGnT1](#)

dans la dystrophie musculaire congénitale. Cette même année une [souris déficiente en POMGnT1](#) va permettre de mieux comprendre l'impact de l'absence de cette protéine dans la **pathologie MEB**.

En 2008, une mutation de la POMGnT1 sur [l'exon 20 \(c1666G\) conduit à un changement de l'Acide Aspartique 556 en Asparagine](#) et cette pathologie est répertoriée comme **présentant un nouveau type de dystrophie des ceintures** (LGMD).

Dans les dystrophies musculaires avec [glycosylation défectueuse du Dystroglycane](#) il y a chez [7 patients des mutations de la POMGnT1](#) qui conduisent à une implication particulière au niveau du cerveau.

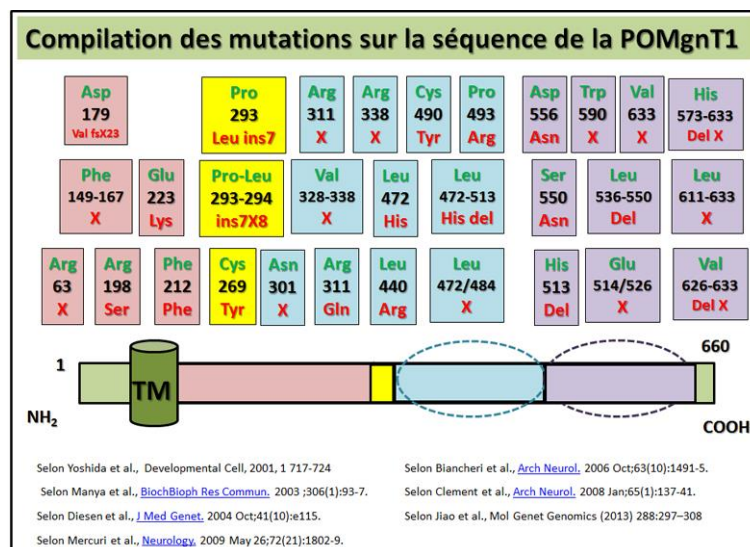
En 2009, on relève une étude qui indique de nouvelles données sur les [dystrophies musculaires congénitales avec glycosylation défectueuse du Dystroglycane](#) sur une large population. Il est également observé une [activité proliférative relativement réduite des myoblastes](#) chez des cellules en culture primaire **n'exprimant pas la transférase POMGnT1**.

En 2010, des mutations en relation avec les dystrophies musculaires congénitales sont le résultat d'une [altération spécifique de la POMT1](#).

Puis toujours en 2010, l'analyse chez une **large population de la déficience cognitive** indique que **les patients observés** sont alors [atteints d'une dystrophie musculaire congénitales](#) en rapport avec une altération de la transférase POMGnT1. De plus cette même année un travail indique la [caractérisation cellulaire et moléculaire du développement anormal du cerveau chez une souris déficiente en POMGnT1](#).

Puis en 2011, on observe [chez des souris déficientes en POMGnT1](#) une altération des astrocytes et des cellules de Muller dans la rétine

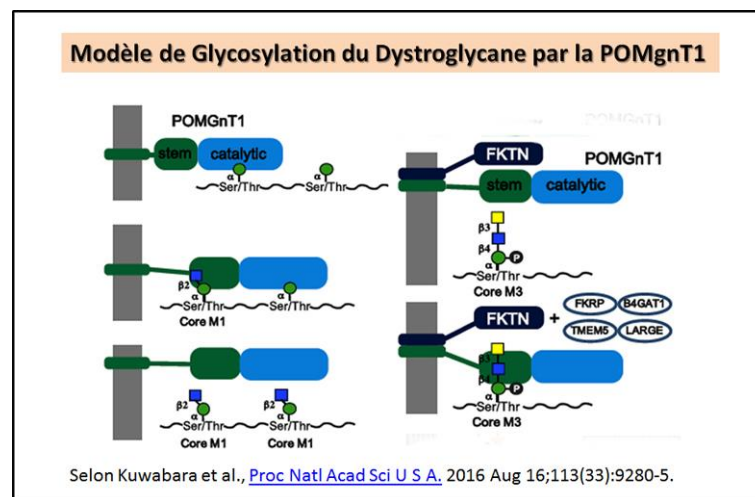
En 2013, chez une **population Chinoise** de [nouvelles mutations son découvertes](#) sur la transférase POMGnT1.



Pour information sont ainsi compilée de nombreuses mutations connues qui concernent diverses pathologies résultants d'altérations de la fonction de la transférase POMGnT1 comme cela figure dans une illustration présentée ci-contre.

## Rôle de la Transférase POMGnT1

Dès 2006 il est révélé que dans le **processus de glycosylation du Dystroglycane** par la transférase POMGnT1 il y a également interaction moléculaire avec participation de la Fukutine. Les domaines de liaison pour les Glucides (O-Mannosylation de la forma Alpha du Dystroglycane), qui font intervenir l'enzyme POMGnT1 sont indiqués et illustrés dans ce nouveau travail. De tels résultats expliquent comment la POMGnT1 va attacher une forme bêta -GlcNAc aux sites spécifiques ce qui va influencer des ensembles (cluster) de modifications pour des post-phosphorylations de forme O-mannose au niveau du noyau M3.



Cette étude fournit des informations importantes sur la façon dont les mutations associées à des pathologies liées à des défauts dans la fonction de la POMGnT1 provoquent la pathogenèse de la CMD. Un schéma récapitulatif dont la légende en détail figure dans l'article en référence propose un modèle de la glycosylation du Dystroglycane comme cela est présenté ci-contre.

**Puis en 2016** c'est une identification précise d'une **modification post-traductionnelle concernant le Ribitol-Phosphate** qui va être mise à jour dans le processus normal et les défauts possibles dans la mise en place d'une dystrophie musculaire avec  finalement un défaut de glycosylation sur le Dystroglycane. Ainsi une supplémentation en CDP-Ribitol pourrait être un potentiel traitement de ce cas de Dystroglycanopathie.

**En 2017, l'étude porte sur le PomGnT1 qui améliore la résistance au témozolomide (TMZ)** en activant la signalisation de transition épithéliale-mésenchymateuse dans le glioblastome (GBM). Le renversement de PomGnT1 dans les cellules U87-TR et U251-TR a **conduit à une diminution des valeurs IC50 pour TMZ et à une apoptose accrue**. L'analyse biochimique a révélé que le PomGnT1 régule l'expression de facteurs dans la signalisation de transition épithéliale-mésenchymateuse, y compris TCF8, et vimentine,  $\beta$ -caténine et Slug

dans les cellules GBM. Ces résultats démontrent que PomGnT1 pourrait être un nouvel axe de recherche sur le GBM pour le traitement du GBM récurrent résistant au TMZ.

**En 2018** cet article indique [l'existence d'une nouvelle Dystrophie musculaire congénitale](#) due à de nouvelles mutations hétérozygotes composées **dans le gène POMGNT1**. La principale constatation de la maladie est la **perturbation de la liaison de l'alpha-dystroglycane cellulaire** à ses ligands de matrice extracellulaire. La O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1 est l'un des gènes pathogènes impliqué dans les défauts de glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane. Ici, ce travail rapporte que chez un patient diagnostiqué avec une dystrophie musculaire-dite « dystroglycanopathie 3 » avec la détermination d'une nouvelle mutation hétérozygote composée sur le gène O-mannose  $\beta$ -1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1, qui n'a pas encore été rapporté auparavant dans la littérature.

**En 2019** cette analyse porte sur [les glycopeptides synthétiques qui se révèlent comme un modèle de liaison spécifique](#) et entraînent un changement de conformation à la position O-mannosylée de l'alpha-dystroglycane par modification de GlcNAc catalysée par POMGnT1. Les effets structurels et fonctionnels de la modification des glycanes de « type noyau M1 » catalysée par le mannose  $\beta$ 1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1 lié à la protéine O (POMGnT1) ont été étudiés en utilisant une bibliothèque **centrée sur la glycoforme M1 d'un fragment  $\alpha$ -dystroglycane, 372-TRGAIQTPTLGPIQPTRV-390**. Le système de microréseau assisté par fluorescence à champ évanescent a éclairé le modèle de liaison spécifique des lectines végétales qui peuvent discriminer la structure du glycane du noyau M1 du glycane de la bibliothèque. L'analyse RMN comparative du glycopeptide synthétique ayant une longueur différente des glycanes O-mannosylés a révélé un changement de conformation du squelette peptidique avec la formation de disaccharide du noyau M1. Aucun signal NOE à longue portée de glycane-acide aminé ni inter-acide aminé n'indique que le changement conformationnel est induit par l'encombrement stérique du noyau M1, la seule forme modifiée par 1,2-O parmi les résidus de sucre de liaison aux protéines trouvés chez les mammifères.(voir dans l'article en référence l'ensemble des structures de glycopeptides synthétiques étudiés)

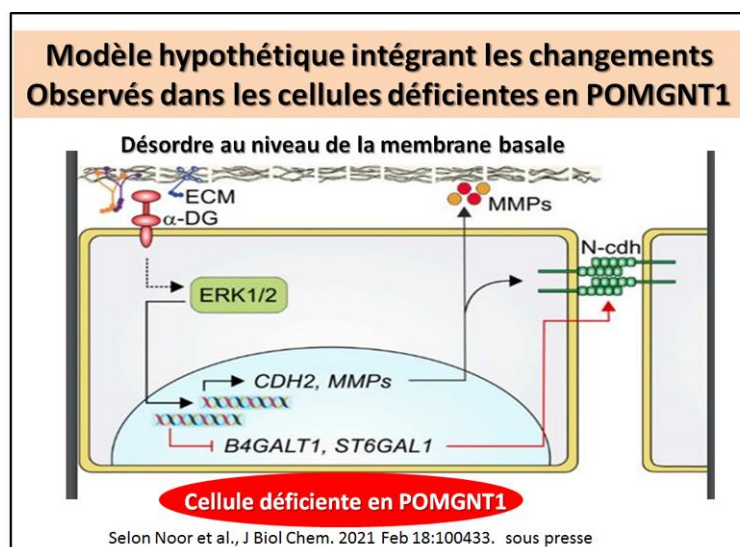
Cet autre manuscrit analyse [des mutations hétérozygotes composées de POMGNT1](#) conduisant à la dystrophie musculaire-dystroglycanopathie de type A3: sur un cas particulier. Le séquençage de l'exome a révélé des mutations hétérozygotes composées dans le gène POMGNT1 (transcription NM\_001243766.1): c.1539 + 1G> A et c.385C> T. .. Le présent rapport sur ce cas particulier montre pas à pas l'utilisation d'un algorithme de diagnostic et aide à mieux comprendre les caractéristiques cliniques et génétiques de cette dystrophie musculaire congénitale..

**En 2020**, Il s'agit ici de [l'identification d'un nouveau faux-sens c.386G>](#). C'est en fait la détection d'une mutation variante chez un garçon atteint de la dystrophie musculaire-dystroglycanopathie liée à POMGNT1. Les dystrophies musculaires-dystroglycanopathies sont des troubles neurologiques autosomiques récessifs, provoqués par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées dans la protéine O-mannose beta-1,2-N-acétylglucosaminyl transférase codant le gène POMGNT1. Ce type de dystrophie musculaire se caractérise par une faiblesse musculaire précoce, une ataxie de la marche, une microcéphalie et un retard de développement. Cette analyse présente un séquençage de l'exome entier pour détecter les variantes à l'origine de la maladie chez un garçon de 4 ans. Ensuite, un séquençage de Sanger a été effectué pour confirmer la variante détectée chez le patient et sa famille. Il est ainsi évalué chez un garçon iranien de 4 ans qui présentait un retard



de développement de la parole et du langage, une ataxie de la marche, un retard de développement global, un retard moteur, un retard du développement neurologique, une microcéphalie postnatale et un strabisme. Ses parents étaient cousins germains et la mère avait des antécédents d'avortement spontané. Dans cette étude, il est identifié une mutation faux-sens c.386G> A; p. (Arg129Gln) comme une variante dans le gène POMGNT1 qui a été confirmé par séquençage de Sanger chez ce patient sans relation avec la maladie présente chez cette famille.

Il est question dans cet autre travail d'une analyse détaillée sur le domaine de liaison [aux glucides de type FAM3B / PANDER dans une glycosyltransférase, POMGNT1](#). La protéine O-mannose  $\beta$ 1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1 (POMGNT1) est l'un des produits géniques responsables de l' $\alpha$ -dystroglycanopathie, qui est un type de dystrophie musculaire congénitale causée par des anomalies de l'O-mannosyl glycane. **La fonction identifiée à l'origine de POMGNT1 était en tant que glycosyltransférase** qui catalyse la formation de la liaison GlcNAc $\beta$ 1-2Man de l'O-mannosyl glycane, mais la fonction enzymatique n'est pas essentielle pour la pathogenèse de l' $\alpha$ -dystroglycanopathie. Cette récente étude révèle que le domaine de la tige de POMGNT1 a une capacité de liaison aux glucides, capable de reconnaître la structure GalNAc $\beta$ 1-3GlcNAc. Cette activité de liaison aux glucides est nécessaire à la formation de la structure phosphate de ribitol (RboP) -3GalNAc $\beta$ 1-3GlcNAc par la fukutine. Ce protocole décrit des méthodes pour évaluer l'activité de liaison aux glucides du domaine de la tige POMGNT1.



**En 2021**, cette étude présente l'existence d'un [déficit en glycosyltransférase POMGNT1](#) qui renforce l'adhésion cellule-cellule médiée par la N-cadhérine.. Les défauts de la O-mannosylation des protéines conduisent à des dystrophies musculaires congénitales sévères, collectivement appelées  $\alpha$ -dystroglycanopathie. Une caractéristique de ces maladies est la perte du matriglycane lié à l'O-mannose sur l' $\alpha$ -dystroglycane, ce qui réduit l'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire. Les mutations de la protéine O-mannose  $\beta$ 1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1 (POMGNT1), qui est cruciale pour l'élongation des O-mannosylglycanes, ont été principalement associées à la maladie muscle-œil-cerveau (MEB). De plus, **dans les cellules déficientes en POMGNT1, les voies de signalisation ERK1 / 2 et p38 sont activées et des changements transcriptionnels comparables à la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) sont déclenchés**, définissant un mécanisme moléculaire possible sous-jacent au phénotype observé. Cette étude indique que les

changements dans l'adhérence cellule-cellule médiée par la cadhérine et d'autres processus liés à l'EMT peuvent contribuer aux symptômes cliniques complexes du MEB ou de l' $\alpha$ -dystroglycanopathie en général, et suggère que l'impact des changements dans la O-mannosylation sur la N-glycosylation a été sous-estimé. Dans un schéma didactique provenant de l'article en référence il est résumé sur un modèle hypothétique les divers changements observés dans les cellules déficientes en POMGNT1 comme cela est présenté ci-contre.

Cet article indique [une disomie uniparentale du chromosome 1 avec la variante du site d'épissage de POMGNT1](#) qui est à l'origine de la maladie muscle-œil-cerveau. POMGNT1, codant pour la protéine O-mannose beta-1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1, est l'un des gènes responsables de la dystroglycanopathie (DGP), qui comprend de multiples phénotypes tels que la maladie muscle-œil-cerveau (MEB), **il est rapporté ici un cas de MEB résultant d'une variante homozygote de POMGNT1 révélée par une disomie uniparentale (UPD)**. Un garçon de 8 mois a été admis avec un retard mental et moteur, une hypotonie, une ésoptropie, une myopie sévère précoce et des anomalies cérébrales structurelles. Un panel de tests de gènes liés à la myopathie génétique a été utilisé pour identifier un variant homozygote c.636C>T (p.Phe212Phe) dans l'exon 7 de POMGNT1 chez le patient, un variant hétérozygote c.636C>T chez le père, et le type sauvage chez la mère. L'amplification en chaîne par polymérase quantitative (q-PCR) n'a révélé aucun nombre anormal de copies dans l'exon 7. Le séquençage de l'exome entier sur trois bases (trio-WES) a révélé une possible UPD paternelle sur le chromosome 1 de la patiente. L'analyse des microréseaux chromosomiques (CMA) a révélé une perte d'hétérozygotie (LOH) de 120 451 kb sur 1p36.33-p11.2, englobant POMGNT1, et une perte d'hétérozygotie de 99 319 kb sur 1q21.2-q44, ce qui indique une UPD. En outre, le séquençage de l'ARN (RNA-seq) a permis de vérifier que la variante c.636C>T était une variante de site d'épissage, entraînant le saut de l'exon 7 (p.Asp179Valfs\*23). En conclusion, à notre connaissance, il est présenté ici le premier cas de MEB causé par l'UPD, ce qui permet de mieux comprendre les mécanismes génétiques sous-jacents à cette maladie.

## En conclusion

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

- A) **Les POMGnT** 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** : PROTEIN O-MANNOSE BETA-1,2-N ACETYLGLUCOSAMINYL TRANSFERASE; [POMGNT1](#)

**Pathologies associées** : MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH BRAIN AND EYE ANOMALIES, MEB), TYPE A, 3; [MDDGA3](#) ; MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH MENTAL RETARDATION), TYPE B, 3; [MDDGB3](#); MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (LIMB-GIRDLE), TYPE C, 3; [MDDGC3](#)

**Protéine** : PROTEIN O-MANNOSE BETA-1,4-N-ACETYLGLUCOSAMINYLTRANSFERASE 2; [POMGNT2](#)

**Pathologie associée** :MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (CONGENITAL WITH BRAIN AND EYE ANOMALIES), TYPE A, 8; [MDDGA8](#) .

