

# Sarcoglycane Gamma

## INTRODUCTION

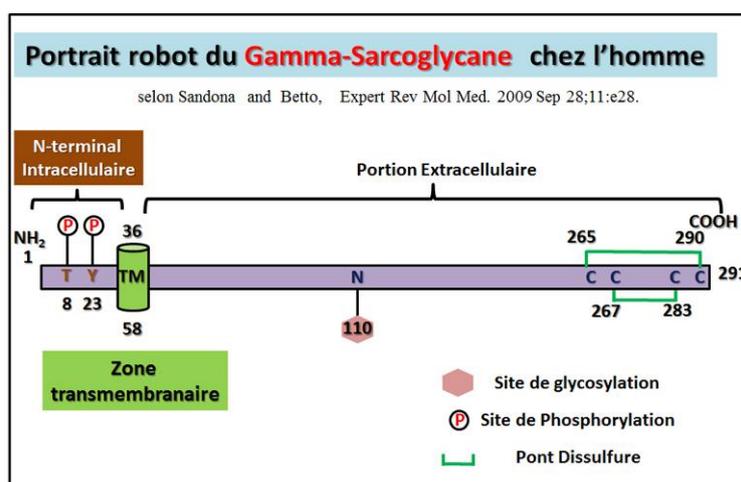
Parmi les Sarcoglycanes au nombre total de 6 actuellement qui sont toutes des glycoprotéines situées au sein du Sarcolemme, parmi les premières identifiées le fut en 1989 avec les [travaux pionniers](#) du groupe de Campbell, et classée selon son poids moléculaire comme la protéine dite « [35DAG](#) » (= A4) mais à l'origine répertoriée par le groupe du Professeur Ozawa en 1990 comme une protéine d'environ 35 kDa, que l'on va séparer du complexe des protéines associées à la Dystrophine avec le dérivé sucré « n-octyl beta-D-glucoside ». Rapidement donc cette protéine fut identifiée comme appartenant au complexe des Sarcoglycanes

Appartenant au groupes des protéines dites [DAGs](#) (Dystrophin Associated Glycoprotein) puis plus tard associé à un type particulier de dystrophie musculaire, la dystrophie des ceintures ([LGMD](#) =Limb Girdle Muscular Dystrophy), puis cette protéine sera baptisée le **Gamma-Sarcoglycane**.

## Le Gamma-Sarcoglycane

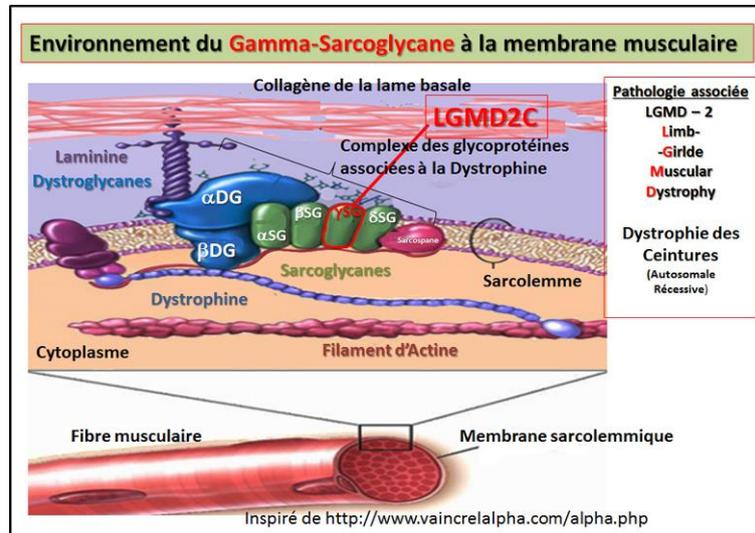
Tableau récapitulatif de la séquences du Gamma-Sarcoglycane				
Sarcoglycanes	PM	mRNA	Locus	Site d'Expression
35 DAG	35 kDa	1,6 kb	13q12	Muscles striés et Lisse

Cette glycoprotéine transmembranaire qu( est la Gamma-Sarcoglycane possède au moins 1 site de glycosylation. Dans le tableau suivant on trouvera également toutes les informations sur sa séquence primaire avec par ailleurs de plus amples détails en consultant le lien SwissProt suivant : [Q13326](#) .



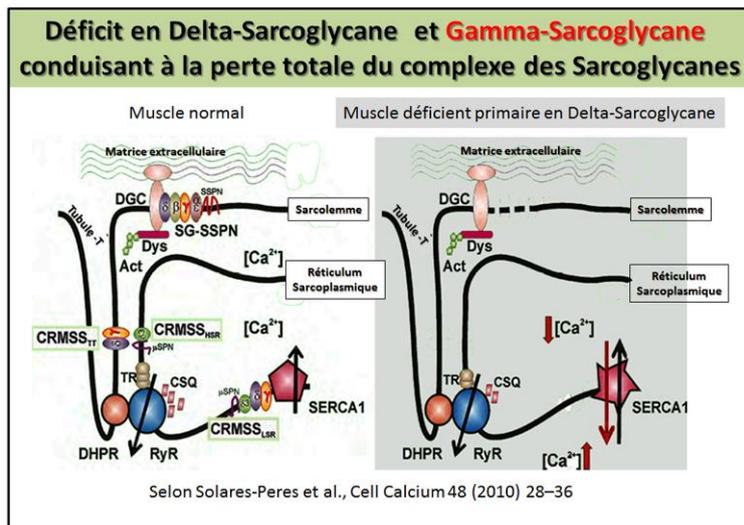
On va enregistrer que cette protéine de 35 kDa comme présentant environ 70% d'homologie avec le Delta-Sarcoglycane qui sera découverte un peu plus tard. Pour autant le Gamma-Sarcoglycane va se révéler muté dans le cas de dystrophies musculaires classées comme des

« Everest Childhood Autosomal Recessive Muscular Dystrophy » ([SCARMD](#)). Le schéma du Gamma Sarcoglycane et son portrait-robot montre une séquence transmembranaire avec la particularité de la présence de son extrémité C-terminale situé du côté de la matrice extracellulaire comme cela était le cas de la forme Alpha. Certains résidus glycosylés (Asn-110) et/ou phosphorylés (Thr-8) et (Tyr-23) ainsi que 2 ponts dissulfures sont indiqués (C265-C290) et (C267-C283) sur cette structure et colorés en Vert comme cela est illustré ci-contre.

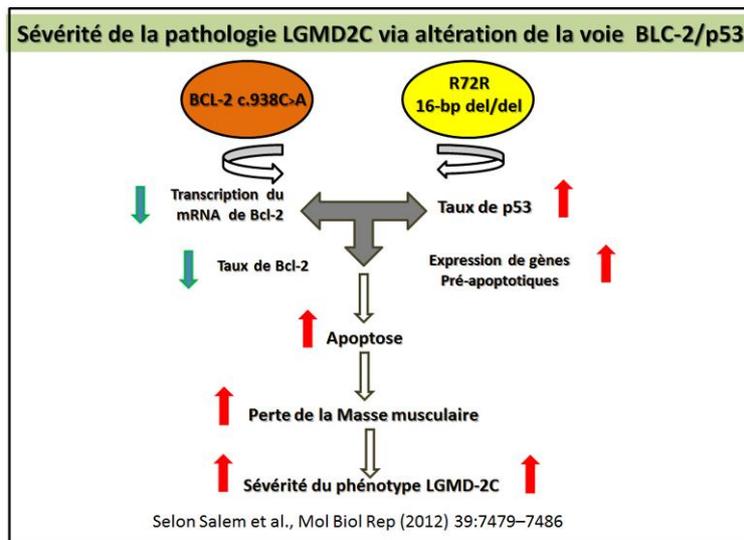


Ainsi le Gamma-Sarcoglycane sera ancré à la membrane cytoplasmique du muscle squelettique et va se trouver exposée dans la matrice extracellulaire avec pour environnement les autres formes de Sarcoglycane. Un schéma récapitulatif de l'ensemble Dystrophine et glycoprotéines associées est repris du site AFM dédié plus particulièrement à la forme Alpha des Sarcoglycannes et se présente ci-contre, avec d'indiqué son ancrage membranaire et sa zone de glycosylation dans la matrice extracellulaire.

**En 2009**, déjà un premier travail rapporte le cas d'un [patient présentant une myosite à éosinophiles](#) avec des symptômes de **la Gamma-Sarcoglycanopathie**. Puis progressivement cela sera le début de la détections de diverses altération au niveau du Gamma-Sarcoglycane, avec la description d'une [délétion homozygote du gène contigu de 13q12](#) provoquant une pathologie de type LGMD2C associée avec une **ataxie de Charlevoix-Saguenay** dite [ARSACS](#) chez un même patient.

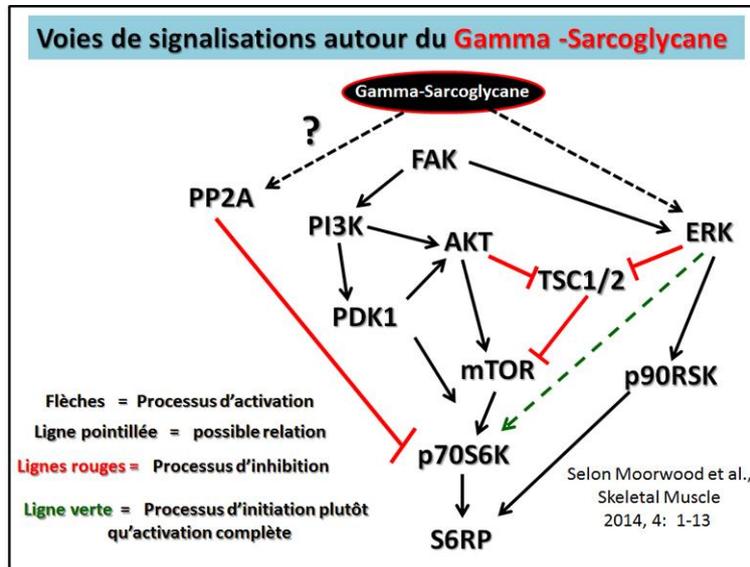


En 2010, c'est la description de la faible incidence d'une pathologie musculaire type de dystrophie des ceintures 2C révélé par une [étude de la mutation chez des patients japonais](#) cliniquement diagnostiqué avec une dystrophie de type DMD. Pui cette même année une recherche sur le [déficit en Delta-Sarcoglycane](#) chez la souris conduit à un déficit secondaire pour la **Gamma Sarcoglycane** et le **Microspane** avec une altération du bon fonctionnement de la pompe calcique. Une illustration présentée ci-contre (Voir détail dans l'article en référence) donne l'état des lieux dans ce cœur déficient.



Ensuite en 2012, c'est l'impact des polymorphismes qui est analysé sur un seul nucléotide dans la région promotrice du gène **BCL-2** pour la liaison de phosphoprotéine p53 (**TP53**) avec pour effet la modulation de [la variabilité phénotypique des patients LGMD2C](#). Re-transcrit de cette étude figure ci-contre le mécanisme hypothétique des polymorphismes pouvant exister pour l'interaction entre les Bcl2- (c.938 C / A) et la protéine TP53 (c.16bp. ins del / del) et la gravité du phénotype chez des patients LGMD2C. peut avoir une réduction locale de l'expression de BCL-2 entraînant une inhibition de Bcl-2 via une suppression de l'apoptose, renforcée par une la mort cellulaire programmée par l'induction de l'expression de gènes pro apoptotiques et donc une perte de la masse musculaire conduisant par la suite à un phénotype plus sévère comme le montre le schéma ci-contre

En 2013 il est observé une [ischémique aigu associée](#) avec une **Gamma-Sarcoglycanopathie**. Une nouvelle mutation affecte la Gamma-Sarcoglycane, [comme cela est rapporté dans l'article en référence](#), et cette mutation affecte la fonction cardiaque et la relation avec la partie N-terminale de la Dystrophine.

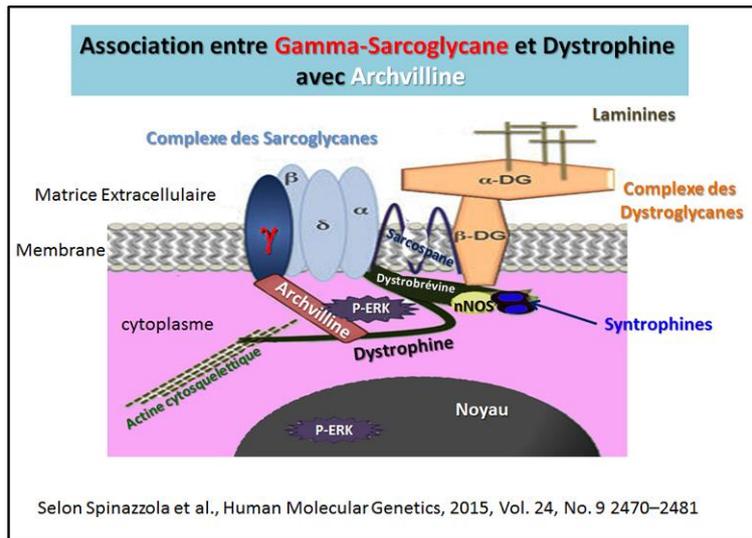


Les analyses **des pathologies associées** avec la forme Gamma du Sarcoglycane révèle en 2014, l'existence d'une mutation fondatrice chez les patients d'origine Portoricaine (G787A) au [niveau du gène codant pour la SgcG](#): Cette étude fait un rapport sur 2 jumeaux frères et sœurs atteints de LGMD 2C. Il est également constaté une [absence de Gamma-Sarcoglycane](#) chez la souris et réponse de la **Kinase de type p70S6** à une perturbation mécanique musculaire. Les différentes voies de signalisation en relation avec la forme Gamma-Sarcoglycane sont résumées sur un schéma récapitulatif directement issu du travail en référence comme présenté ci-contre.

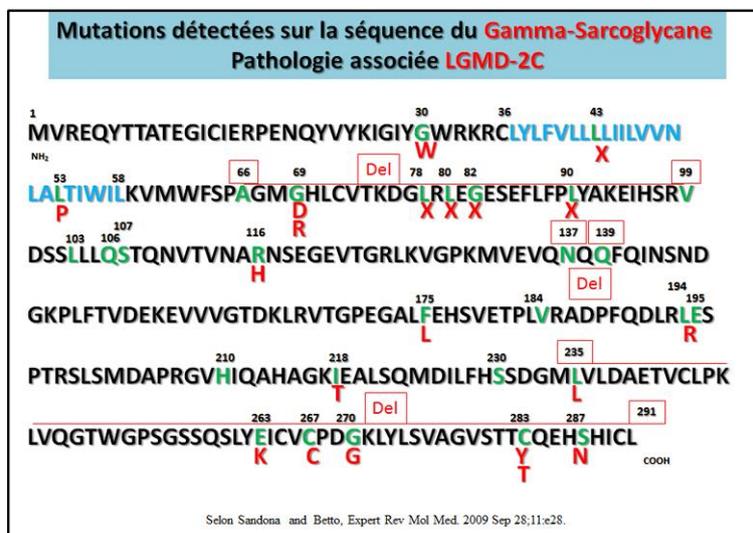
Puis cela sera toujours en 2014, la découverte [d'une nouvelle mutation](#) sur le Gamma-Sarcoglycane qui affecte la fonction cardiaque et affecte également l'expression de la zone N-terminale de la Dystrophine. Le ventriculaire gauche va se trouver avec une **forte dépendance fonctionnelle** en regard avec la présence de soit la forme [Alpha et/ou la forme Gamma](#) d'une éventuelle Sarcoglycanopathie.

Les [protéines Alpha et Gamma Sarcoglycanes](#) peuvent être déficientes ensemble comme cela est rapporté chez une fratrie turcs avec une [nouvelle mutation faux-sens](#) dans le gène codant pour l' **Alpha Sarcoglycane**. Les [caractéristiques histopathologiques et génétiques](#) des patients atteints de **myopathie des ceintures de type 2C** ont été résumées à la lumière des connaissances acquises en 2014 sur le sujet et cela donne la revue indiquée en référence. .

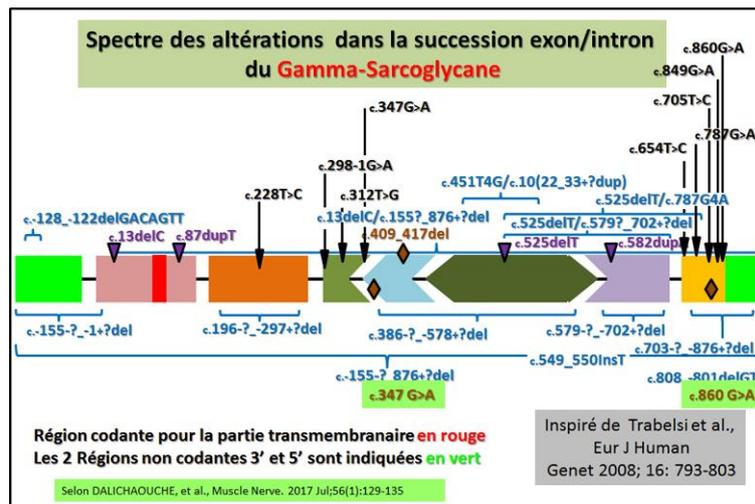
Cependant on va observer des [Différences significatives entre les sexes](#) dans les dystrophies musculaires des ceintures et ce travail est rapporté dans une étude morpho métrique des fibres musculaires chez 101 patients. Par ailleurs, la fréquence de la **mutation c.525delT dans le gène de la protéine SGCG** et sa prévalence est estimée [dans la population marocaine](#) des patients atteints de LGMD-2C.



**En 2015** on va constater que le [Gamma-Sarcoglycane est nécessaire](#) pour la réponse à la stimulation mécanique de la protéine **Archivilline** (chez l'homme **Supervilline** = [SVIL](#)) dans le muscle squelettique. Une représentation schématique de la membrane est présentée ci-contre avec la présence de la Dystrophine ancrée via les Dystroglycane et associée aux Sarcoglycane montre le type d'association entre l' **Archivilline** et le **Gamma-Sarcoglycane** chez la souris. (D'autres illustrations montrent comment l'absence de Gamma-Sarcoglycane provoquera une sur expression d' **Archivilline** et des perturbations associées, le cas de l'absence de Dystrophine est également illustré dans l'article d'origine.



Une forme lentement progressive de la dystrophie musculaire des ceintures de type de 2C est associée à une mutation fondatrice (c.787G>A (p.E263K) dans le gène SgcG chez des [patients portoricains d'origine Hispaniques](#). Les [comparaisons biochimiques et fonctionnelles](#) des souris modèles MDX et SgcG (-/-), mutantes sont analysées en détail dans le travail ici présenté. De plus la littérature autour des connaissances acquises sur le Gamma Sarcoglycane permet de proposer sur la séquence primaire de cette protéine, les principales mutations déjà connues avec compilation d'informations indiquées dans d'autres articles comme cela est illustré ci-contre.



La séquence primaire est actuellement totalement connue et on trouve des données sur [l'arrangement du gène codant pour le Gamma-Sarcoglycane](#) en consultant le lien suivant avec les données précises sur les 8 exons correspondant. Ainsi avec la progression rapide des informations sur le Gamma Sarcoglycane, et à côté des données cumulées avec les mutations bien identifiées précédemment et indiquées sur la séquence primaire du Gamma-Sarcoglycane, il existent de plus larges informations sur le gène codant pour le Gamma-Sarcoglycane avec les altérations de bases au long de la succession des introns et des exons qui conduisent à une déficience protéique. Cela est illustré par une compilation des données acquises en 2016 avec le schéma présenté ci-contre.

Cette analyse réalisée en 2016, donne le spectre des [mutations concernant la forme Gamma du Sarcoglycane](#) pour une **cohorte algérienne** dont les identifications nouvelles ont été intégrées dans le schéma présenté par ailleurs plus haut. Une analyse concernant le gène de la **Dystrophine** vient également compléter cette analyse et cela se résume par un dernier schéma très clair à consulter dans l'article original.

## Perspectives de Thérapie

**En 2012** Un essai de [thérapie génique pour la Gamma-Sarcoglycane](#) phase I est présenté pour tenter une amélioration de la vie des patients atteints de dystrophie des ceintures de type de 2C.

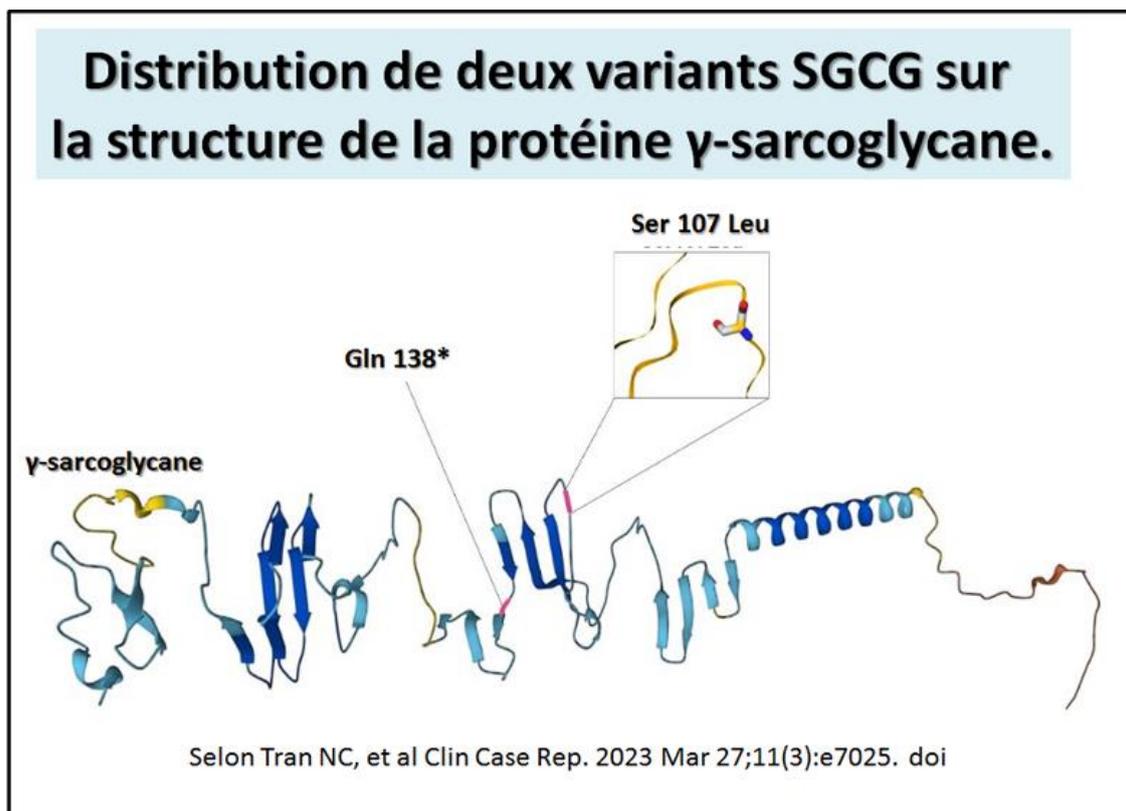
**En 2016**, la dystrophie des ceintures répertoriée comme du type 2C est considérée comme [une dystrophie musculaire sévère des membres et se trouve diminuée](#) par le traitement avec le [FTY720](#). Une [carence en collagène VI réduit la pathologie musculaire](#) conséquence d'un déficit en Gamma Sarcoglycane. Cependant cette étude menée chez la souris déficiente en Gamma Sarcoglycane indique qu'une telle absence de collagène VI n'améliore pas la fonction musculaire.

Dans cet **autre travail en 2018** il est possible de provoquer [des sauts efficaces d'exon pour éliminer des mutations sur la séquence du gamma-sarcoglycane SGCG](#), cela en utilisant des **oligomères spécifiques de type morpholino phosphorodiamidate**. Dans ce travail plusieurs exemples sont indiqués ainsi que **la forme du mini Gamma sarcoglycane** ainsi susceptible d'être généré.

En 2019, une [nouvelle étude qui utilise un vecteur AAV-SGCG](#) permet d'obtenir une dose-réponse dans un modèle de souris  $\gamma$ -Sarcoglycanopathie dans un contexte d'un stress mécanique.

Puis en 2020, il est présenté dans cette étude les [différentes étapes pour les processus participant à l'expression, la purification et l'analyse structurale de la protéine membranaire intégrale humaine](#) dans sa version totale, le **gamma-sarcoglycane**.

En 2022, Une récente découverte permet avec ce travail, [d'identifier de nouveaux candidats pour une interaction avec le Gamma-sarcoglycane \(Sgcg\) dans les membranes musculaires murines](#). Les résultats présentés confirment que la protéine connue sous le terme « protein-phosphatase-1-catalytic-subunit-beta (Ppp1cb, PP1b) and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>-co-transporter NKCC1 (SLC12A2) », est un nouveau candidat pour une signalisation associée au « sarcoglycan complex » (SC)-. De plus, les identités **d'autres candidats interagissant avec le SC suggèrent des moyens par lesquels le SC et NKCC1, ainsi que d'autres partenaires du Sgcg tels que le P-archivine**, peuvent réguler la signalisation de survie médiée par les kinases et le Ca<sup>++</sup> dans le muscle squelettique.



En 2023, ce travail porte sur [le séquençage ciblé de la prochaine génération a permis de déterminer une nouvelle variante de SGCG associée à la dystrophie musculaire des ceintures de type 2C](#) : un rapport de cas. La dystrophie musculaire des ceintures de type 2C (LGMD2C) est causée par des mutations du gène SGCG. **Il est rapporté ici le cas d'un homme de 26 ans dont la marche était inactive en raison d'une faiblesse musculaire proximale**. Le séquençage ciblé de la prochaine génération a révélé un nouveau variant

c.412C > T (Q138\*) dans le gène SGCG. Un schéma montre la **distribution de deux variants SGCG sur la structure de la protéine  $\gamma$ -sarcoglycane**.

Il est question dans [cette étude de la Glycosylation in vitro de la protéine membranaire gamma-sarcoglycane dans des nanodisques](#). Les glycoprotéines membranaires sont des protéines qui résident dans les membranes des cellules et qui sont modifiées de manière post-traductionnelle pour que des sucres soient attachés à leurs chaînes latérales d'acides aminés. L'étude de ce sous-ensemble de protéines dans leur état natif devient de plus en plus importante car elles ont été associées à de nombreuses maladies humaines. Cependant, ces protéines sont difficiles à étudier en raison de leur nature hydrophobe et de leur propension à s'agréger. L'utilisation de mimétiques membranaires nous permet de solubiliser ces protéines, **ce qui a permis d'effectuer une glycosylation in vitro afin d'étudier les effets de la modification sur la structure, la dynamique et les interactions des protéines**. Ici, la glycoprotéine membranaire  $\gamma$ -sarcoglycane a été incorporée dans des nanodisques composés de lipides à longue chaîne et de protéines d'échafaudage membranaires pour réaliser une glycosylation liée à l'azote dans laquelle une enzyme attache un sucre à la chaîne latérale d'asparagine dans le site de glycosylation. Il a été précédemment réalisé la glycosylation de protéines membranaires in vitro lorsque la protéine avait été solubilisée à l'aide de différents détergents et de lipides à chaîne courte. Ce travail démontre la réussite de la glycosylation d'une protéine membranaire pleine longueur dans des nanodisques, fournissant un échantillon plus biologiquement pertinent pour étudier les effets de la modification.

**En 2025**, cette nouvelle analyse concerne [plus particulièrement un allèle fondateur dans le gène SGCG combinant une variante faux-sens et une duplication multi-exons chez des patients turcs atteints de sarcoglycanopathie](#). Les sarcoglycanopathies sont des dystrophies musculaires autosomiques récessives caractérisées par une faiblesse musculaire progressive et représentent un sous-groupe important des dystrophies musculaires des ceintures (LGMD). Elles résultent de variants pathogènes dans les gènes sarcoglycanes (SGCA, SGCB, SGCD et SGCG), qui codent pour les sous-unités d'un complexe transmembranaire tétramérique qui stabilise le complexe glycoprotéique associé à la dystrophine. **Parmi ceux-ci, le gène SGCG est fréquemment affecté et associé à la LGMD2C/R5. Plusieurs variants fondateurs dans le gène SGCG ont été rapportés dans différentes populations**. Il est ainsi décrit ici un nouvel allèle fondateur dans la population turque, comprenant une variante faux-sens (c.392A>G, p.Lys131Arg) et un gain de nombre de copies (duplication des exons 1 à 4) qui se produit en cis. Grâce à une stratégie de dépistage inductif, nous avons identifié ces variants liés chez 11 individus : cinq patients atteints issus de quatre familles et six porteurs fortuits non apparentés. L'analyse haplotype a confirmé un contexte génomique commun, corroborant l'effet fondateur. Les individus atteints étaient porteurs de l'allèle dans un état homozygote ou hétérozygote composé avec d'autres variants pathogènes du gène SGCG.

## En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur le **Gamma-Sarcoglycane** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) **Le Gamma-Sarcoglycane** 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 :** SARCOGLYCAN, GAMMA; [SGCG](#)

**Pathologies associées:** MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2C; [LGMD2C](#)