

# Dystroglycanes

## Introduction

Parmi les pathologies musculaire une Dystrophie sévère nommée la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) se trouvait encore orpheline quant à la protéine défectueuse responsable d'une telle Dystrophie était encore inconnue en 1987.

Mais cette fin d'année-là et plus tard en 1988, une protéine que l'on nomma la **Dystrophine fut identifiée** puis totalement clonée. Pour autant les découvertes qui suivirent vont révolutionner l'analyse des muscles malades et en particulier vont permettre une étude approfondie de la membrane musculaire. C'est alors une autre équipe américaine qui va découvrir que la Dystrophine nécessitait un complexe de glycoprotéines pour s'accrocher à la membrane. Ainsi l'on avait alors non pas seulement la Dystrophine, mais tout un ensemble de protéines qui furent identifiées par leur poids moléculaire apparent, mais également par le fait que ces dernières furent classées comme des glycoprotéines et/ou comme des protéines associées avec les sigles DAG et DAP respectivement. C'est au niveau du sarcolemme (membrane de la fibre musculaire) que l'on trouve une source riche pour de telles glycoprotéines. On parle alors de la **DAG 156 de la DAG 43**, cela 5 année après la découverte de la Dystrophine. Enfin en 1992 on va désigner les protéines **156-DAG et 43-DAG** aussi dénommée DAG1 et DAG-2 comme étant les Dystroglycanes.

## Les Dystroglycanes

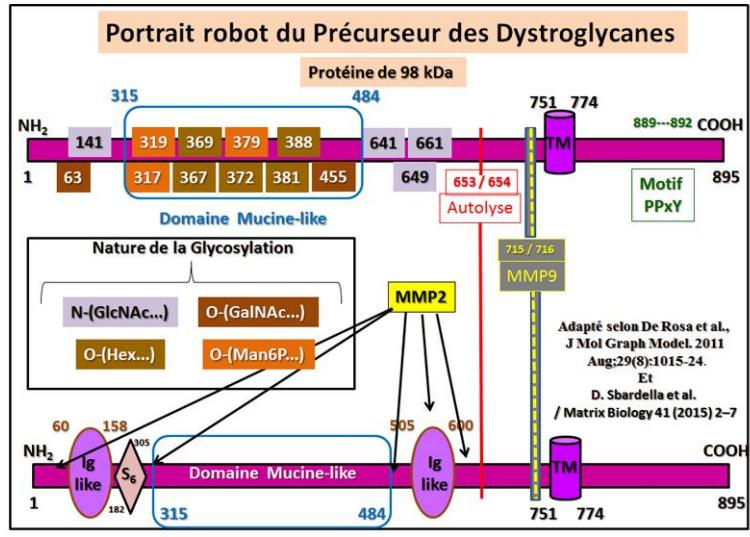
Tableau récapitulatif des différentes séquences des Dystroglycanes				
Protéines	PM	gène	RNA m	Site d'expression
Alpha-Dystroglycane	156 kDa	3p21	5,8 kb	Ubiquitaire
Bêta-Dystroglycane	43 kDa	3p21	5,8 kb	Ubiquitaire

Ces protéines actuellement connues comme d'une part **Alpha-Dystroglycane** et d'autre part **Bêta-Dystroglycane** sont issues d'un gène unique dit Dag1 comprenant 2 exons, qui va coder pour seulement un seul RNA messager et dont les données de séquences sont résumées dans le tableau ci-contre. Le lien SwissProt étant : [Q14118](#).

En 2001 l'analyse des Dystroglycanes est indiquée en détail dans une récente revue et au fur et à mesure des découvertes de nombreuses informations sur le gène des Dystroglycanes et sur la structure et la fonction des deux entités qui en résulte, ont été décrites. En fait en 2005 les Dystroglycanes sont décrits comme un complexe multifonctionnel adaptateur pour ancrer diverses protéines du cytoplasme ou de la matrice extracellulaire à la membrane.

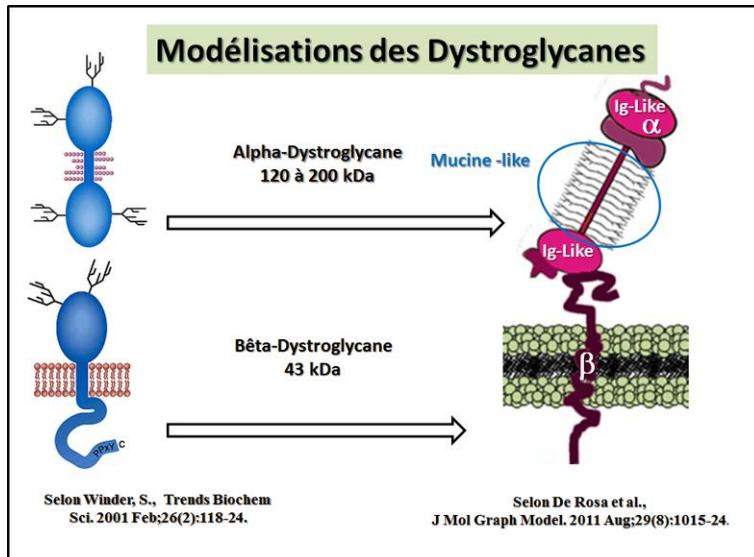
En s'inspirant de ces articles voici quelques illustrations mises en français pour faire le point sur les Dystroglycanes. À partir du RNA messager de 5,8 kb se traduit un peptide unique de

98 kDa dans lequel divers motifs ont été identifiés aussi bien pour des sites de glycosylations que de phosphorylation. Le schéma suivant directement inspiré de [l'article initial](#) est présenté ci-dessous. Cependant des informations plus récentes figurent également sur ce portrait-robot. On y trouvera le site de clivage du Dystroglycane par les Metalloproteinase de types 2 et 9 (MMP2 et MMP9), résultat obtenu dans [un récent travail \(Aout 2011\)](#).



Le clivage du [Bêta-Dystroglycane par la MMP-9](#) a été identifié au niveau des résidus Histidine-715 et Leucine-716. Cette coupure va écourter le **Bêta Dystroglycane de 43 kDa** en une entité ayant perdu une portion N-terminale pour donner l'entité de 31 kDa. Par ailleurs, la carte des diverses structures glycosylées qui décorent la chaîne de l' Alpha-Dystroglycane est [désormais disponible ainsi que la technique de spectrométrie de masse](#) qui permet d'identifier tous les types de micro hétérogénéité que l'on peut rencontrer dans cette structure. Ces données sont complémentée par une systématique sur l'analyse et l'impact du taux de glycosylation de l' Alpha-Dystroglycane. [Application de la technique de la Cytométrie de flux](#) (Flow Cytometry). Puis plus récemment une [nouvelle cible](#) pour la métalloprotéinase de type [MMP-2](#) : L '**Alpha-Dystroglycane**', (Voir détails dans la référence indiquée)

Un tel peptide précurseur subit une maturation post-translationnelle qui s'opère en deux étapes. Tout d'abord ce peptide de 98 kDa va subir un clivage enzymatique qui donne 2 corps peptidiques avec une taille différente qui seront respectivement de 72 et 26 kDa. Puis comme indiqué sur le peptide précurseur il y aura plusieurs types de glycosylations pour générer les entités de 156 et 43 kDa. Cette glycosylation post-traductionnelle est relativement importante et la nature des groupements glycosylés va dépendre de la spécificité tissulaire ce qui donne cependant des protéines matures dont la partie peptique reste identique. Un travail permet actuellement [de classer et de mieux cerner le type de ramifications que l'on trouve au sein de l' Alpha-Dystroglycane](#).



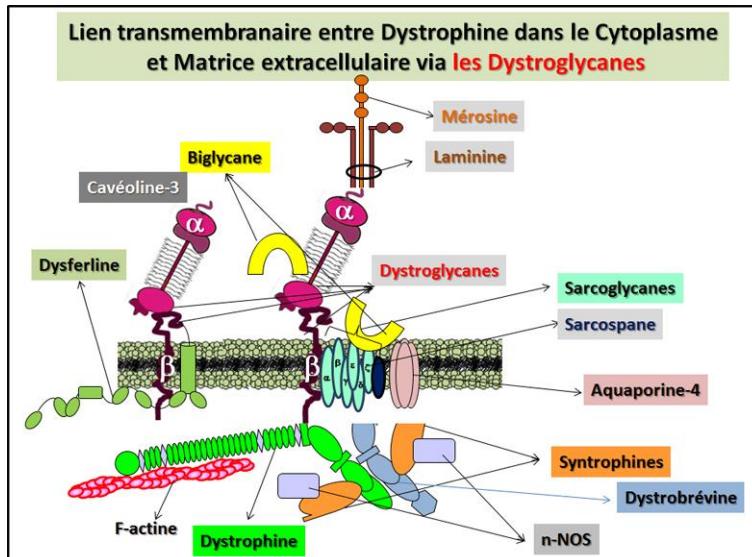
Ces structures correspondent à des glycanes O-mannose qui permettent la maturation de la partie peptidique de l' Alpha-Dystroglycane qui devient alors hyperglycosylé Ce travail fait ainsi le point sur le processus de O-mannosylation à l'aide de la protéine POMGnT1 et ceci pas seulement dans le cerveau. Puis en 2012, on notera également une analyse chez la souris de la protéine recombinante codant pour l' Alpha-Dystroglycane, [étude de glycoprotéomique](#). D'autre part toujours en 2011, la structure du Dystroglycane (complexe entre la forme alpha et la forme bêta) dans laquelle figurait déjà un premier domaine indiqué comme « Ig-like », s'affine et le modèle dynamique indique maintenant la présence d'un second module dit « Ig-like » ([voir détails dans l'article indiqué](#)). Une illustration adaptée en français est présentée ci-dessous directement inspirée de l'article cité en regroupant les informations ancienne et récente.

## Potentielle implications des Dystroglycanes

Les Dystroglycanes représentent un récepteur de l'adhérence cellulaire [qui est ubiquitaire](#) et exprimé [très tôt durant le développement](#). C'est la stratégie de mutagénèse dirigée ciblée sur la zone de clivage qui va permettre d'inhiber la formation des entités Alpha et Bêta ce qui va donner naissance à un précurseur des Dystroglycanes dit [Pré-DG qui possède un PM d'environ 160 kDa](#) et dont les détails sur ses propriétés sont incluses dans un article récent cité ci-dessus.

Ces deux entités possèdent des propriétés spécifiques en relation avec leur distribution cellulaire mais également tissulaires. Les Dystroglycanes sont en effet exprimées dans une large variété de tissus matures en particulier les muscles squelettiques et cardiaque, le cerveau, mais aussi le placenta, le poumon, le foie, le pancréas, les épithéliums. Enfin on trouve les Dystroglycanes dans les tissus fœtaux. Ainsi, les Dystroglycanes sont essentiels à la formation de la [membrane de Reichter](#), (membrane basale extra-embryonnaire se formant à 6,5 jours de gestation chez la souris), et à l'assemblage de la membrane basale dans les stades précoces du développement.

Ce complexe protéique est en outre, essentiel dans la [morphogénèse de l'épithélium](#), dans le [développement neuronal](#) durant le développement musculaire et dans la formation des [jonctions neuromusculaires](#). On notera également une [isoforme spécifique](#) dans la rétine.

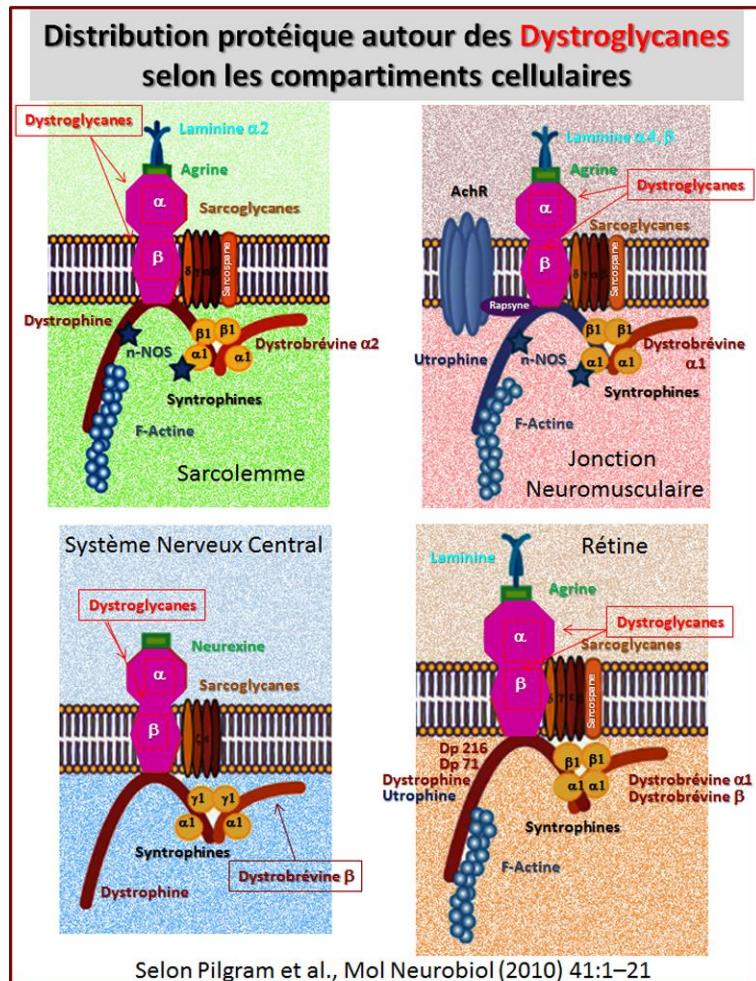


Ainsi, rapidement il va être établi qu'ancrée dans la membrane de la fibre musculaire l'Alpha-Dystroglycane est capable de se lier avec différents partenaires de la matrice extracellulaire et reste associé au Bêta-Dystroglycane qui lui-même est transmembranaire et possède une extrémité C-membranaire sous-membranaire qui accroche des protéines cytoplasmique parmi lesquelles la Dystrophine et le large complexe de protéines associées qui l'accompagne. Leur association membranaire est schématisée ci-contre.

Avec quelques détails les particularités de ces deux entités sont résumées ci-dessous :

- **L' Alpha-Dystroglycane**

La sous-unité Alpha des Dystroglycans se lie à plusieurs composants de la matrice extracellulaire notamment la chaîne Alpha-2 de Laminine-2 ([la Mérosine](#) voir chapitre correspondant). Cette liaison nécessite la présence de calcium et est inhibée par l'héparine.



La liaison avec le Laminine-G et l'Alpha Dystroglycane est établie dans le détail [dans l'article qui propose un mécanisme de prévention d'une lésion membranaire](#), impliquant le rôle de la Laminine, avec une interprétation graphique sous la forme d'un schéma récapitulatif. [Le Perlécan, le Biglycane, l'Agrine, la Neurexine](#), s'associent également à la forme Alpha Dystroglycane par l'intermédiaire de différents motifs et domaines et ces liaisons sont dépendantes bien souvent de son [état de glycosylation](#) et de la présence de calcium. Ces données indiquent un rôle particulier pour les Dystroglycans et une association avec des partenaires très variés dans le SNC et dans les jonctions neuromusculaires dont on a un aperçu de la complexité dans le schéma récapitulatif suivant. (Voir aussi [la revue suivante](#)). En 2010 une revue donne un schéma récapitulatif selon le tissu, au niveau du sarcolemme, à la jonction neuromusculaire (NMJ), dans le système nerveux central (SNC) et au niveau plus spécifique de la Rétine. Une telle illustration est retranscrite ci-contre en [référence à la publication citée](#).

- **Le Bêta-Dystroglycane**

Le Bêta-Dystroglycane est une protéine transmembranaire de type I, c'est-à-dire dont le domaine extracellulaire N-terminal, qui est en contact avec l' Alpha-Dystroglycane, est relié à son extrémité intra cytoplasmique C-terminale par un court segment membranaire. Cette extrémité C-terminale accroche ainsi à la membrane le domaine III de la Dystrophine qui contient 3 motifs WW, EF et ZZ. Il se trouve que la séquence cytoplasmique du Bêta-Dystroglycane est riche en proline et c'est en partie par cette zone que la Dystrophine

s'accroche à la membrane. Cela fait donc participer le motif WW de la Dystrophine. Mais cependant la zone EF fut également requise comme importante pour la liaison du Bêta-Dystroglycane. Et de plus la zone ZZ participe activement à la reconnaissance de la liaison avec le Bêta-Dystroglycane et une définition fine de cette zone d'interaction a récemment été présentée.

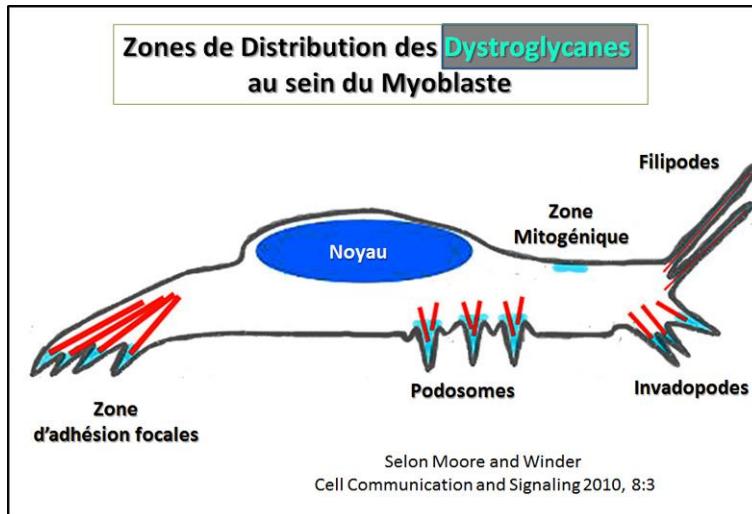
L'association étroite entre Dystrophine et Bêta-Dystroglycane a pu être visualisée par la méthode de la cryofracture en utilisant un double marquage à l'aide d'anticorps spécifiques dirigés respectivement contre chacune des protéines. D'autre part, le Bêta-Dystroglycane est une protéine résidente des adhésions focales en relation indirecte avec la Vinculine.

Le motif WW comme les domaines SH3 lie généralement des substrats riches en proline présents dans le Bêta-Dystroglycane et c'est ainsi que fut mis en évidence une nouvelle association avec une petite protéine de liaison de 25-28 kDa la Grb2. Puis chronologiquement c'est la Cavéoline-3 qui est montrée également en interaction avec cette zone du Bêta-Dystroglycane riche en prolines. Plus récemment il est fait mention d'une interaction avec l'Ézrine et plus directement encore avec l'Actine. Comme toutes les interactions protéines-protéines et plus particulièrement lorsque sont impliquées des tyrosines qui peuvent être phosphorylées ou non, il y aura une régulation dépendante de ces diverses interactions via la formation d'une phosphotyrosine .

Plus particulièrement dans le muscle lisse, la liaison du Bêta-Dystroglycane et de la Cavéoline-1 (CAV1) a été établie, et concerne plus spécifiquement les zones riches en lipides dites » lipid rafts » (= radeau lipidique membranaire). Puis il sera mis en évidence que les molécules de transport nucléaire baptisée « Importine » (abréviation = Imp) de type Alpha et Bêta se lient et avec une haute affinité à un signal de localisation nucléaire fonctionnelle (SNA) de la Bêta-Dystroglycane, au niveau du noyau de la cellule musculaire.

### Rôle(s) des Dystroglycanes au sein du muscle

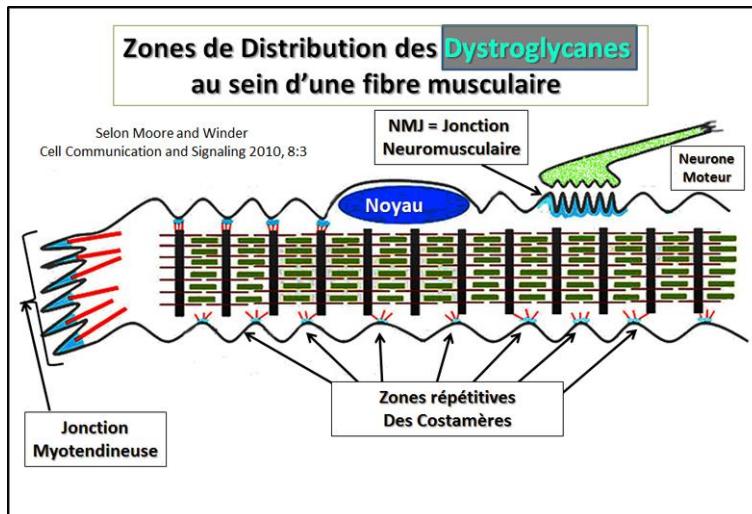
Dans un original travail de synthèse on trouve des informations actualisées en 2010, sur les implications des Dystroglycanes dans les propriétés d'adhésion cellulaires pour la transmission de l'information dans les contacts cellule musculaire-cellule musculaire, au sein du muscle. Un résumé illustré des différentes fonctions des Dystroglycanes est disponible dans l'article cité au-dessus. Deux images, extraites de cet article, figurent ici pour une plus meilleure compréhension. Sur ces images figurent en rouge les filaments d'Actine et en vert les filaments de Myosine. Les lignes Z sont matérialisées en noir tandis que les zones riches en Dystroglycanes sont colorées en Jaune. Il est à noté dans ces deux images que le noyau (coloré en bleu) possède également des Dystroglycanes associés à un transcrit court de la Dystrophine, le Dp 71.



Plus en détails, sur la première image figure **un myoblaste** avec les structures riches en Dystroglycanes (zones colorées en bleu fluorescent) tels :

- Les Podosomes et Invadopodes associés avec la protéine [Tks5](#) et ses complexes.
- Les adhésions focales avec les complexes autour de la [Vinexine](#).
- Les Filopodes contenant la présence de l' [Ezrine](#) complexé avec la protéine [Dbl](#).

C'est au niveau de la zone mitogénique, ([pour plus de détails voir l'article d'origine](#)), que l'on aura formation entre les Dystroglycanes et la [protéine ERK](#) (protéine appartenant à la superfamille des protéines Kinases).

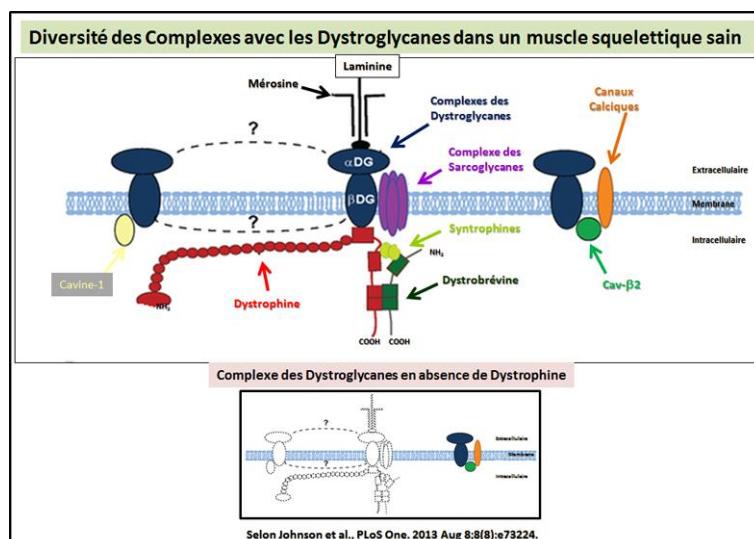


Sur la seconde image qui représente les compartiments principaux de la fibre musculaire on retrouve les Dystroglycanes (zones colorées en Jaune), qui permettent l'ancre du complexe des protéines associées autour de la Dystrophine au des zones costamériques tout au long de la membrane de la fibre. De plus les Dystroglycanes sont présents au niveau des NMJs (jonctions Neuromusculaires = Neuromuscular junction ; (NMJ)), et des NMTs (jonctions Myotendineuses= Myotendinous junction (MTJ)).

Ainsi les Dystroglycanes sont désormais considérées comme des protéines ubiquitaires, dont le rôle plus particulier dans le développement de la fibre musculaire est essentiel pour leurs participations à l'adhésion cellulaire comme cela vient d'être récemment rapporté. Récemment le motif SEA (Sea urchin, Enterokinase, Agrin) a été mis en évidence comme important dans la relation des Dystroglycanes et des autres partenaires de la matrice extracellulaire. Ainsi un peu plus tard en **juin 2011** il est établi que la perte du Dystroglycane entraîne une instabilité du sarcolemme durant une contraction musculaire au niveau du myocyte cardiaque comme l'indique une récente publication.

**De plus,** la formation du complexe entre Dystroglycane et Dystrophine est décrite comme nécessaire pour la bonne fonction des cellules de Schwann qui fabriquent la myéline, et un travail démontre que dans le cas de la **déficience en Laminine 211**, est associé avec une augmentation de l'activité de ces MMPs provoque une dégradation excessive du Dystroglycane conduisant à une altération compartimentée des protéines de la cellule de Schwann.

**Par ailleurs,** (Sept 2011), une pré vascularisation du cerveau est altérée au niveau du complexe Dystrophine-Dystroglycane dans les cas de lésion cérébrale. **Un** nouvel aspect du contact entre la Dystrophine et le Dystroglycane est démontré dans le cas particulier d'un travail sur l'œil de la Drosophile. Des informations récentes sur le complexe entre Dystroglycane et **Pikachurine**. Rôle dans la régulation de la connexion entre les photorécepteurs rétiniens et les cellules bipolaires.



Progressivement, le rôle du Bêta-Dystroglycane est actuellement mieux compris en particulier en ce qui concerne sa localisation dans le noyau de la cellule musculaire c.à.d., au niveau du noyau du Myoblaste. Au niveau du muscle squelettique il est actuellement identifié (Aout 2013) un nouveau complexe de protéine impliquant les Dystroglycanes. Un schéma didactique illustre cette donnée et en particulier la conséquence en cas **d'absence de Dystrophine** chez le modèle de la souris déficiente (mdx). Voir schéma ci-dessous dont l'original est dans la version anglaise de l'article en référence.

Puis on va constater qu'il y a une réorganisation du cytosquelette sous l'influence de l'Ezrine est facilitée par l'importation nucléaire du **Bêta-Dystroglycane**. Et des nouvelles sur

les Dystroglycanes et leurs rôles de médiateur dans la plasticité homéostatique au niveau des synapses GABAergiques.

Pour aider à l'étude de ces Dystroglycanes multifonctions, il fallait avoir des anticorps spécifiques performants et comme cela était indiqué dès le départ les stratégies pour obtenir des anticorps dirigés contre les Dystroglycanes, et plus particulièrement de la **forme Alpha**, étaient relativement difficiles à obtenir. Ainsi il est à souligner que dans un intéressant travail les auteurs décrivent une **stratégie d'obtention d'anticorps monoclonaux spécifiques dirigés** contre une protéine glycosylée, avec comme exemple le Cas du Dystroglycane. En 2015, la recherche progresse toujours, avec de nouvelles données sur l'organisation des partenaires autour des Dystroglycanes, comme par exemple au niveau des nœuds de Ranvier la mise en évidence du recrutement par les **Dystroglycanes du Perlécane** et sa liaison les amas de molécules de **Gliomédine**.

L'évolution du portrait-robot des Dystroglycanes est révisée dans un récent article sur les architectures respectives des divers domaines présents et absents selon l'origine animal de cette protéine. Il est évident que la structure générale en est relativement conservée comme le montre les analyses phylogénétiques. Il existe des séquences fortement conservées dans le bêta-Dystroglycane au nombre de 3. D'une part le site de maturation alpha-bêta avec la séquence GLY(653)-SER(654). Le domaine NU et les 2 résidus cystéines (669 et 713). Puis les 17 derniers résidus qui vont permettre de se lier à la Dystrophine avec en particulier le résidu Tyrosine (892) Ceci est largement illustré dans le travail en référence et **fait des Dystroglycanes une structure médiatrice majeure de l'intégrité musculaire au niveau de la membrane**. Une telle évaluation de l'évolution de la structure des Dystroglycanes est reprise dans un article en 2017 avec quelques détails supplémentaires.

La Base structurelle de la liaison de la laminine sur le Dystroglycane est présentée en 2016 dans ce travail. En effet c'est une double digestion par l'exoglycosidase, qui permet de confirmer que ce polysaccharide est présent sur l'alpha-DG natif du muscle squelettique et permet ainsi une association avec la matrice extracellulaire, i.e. avec les laminines.

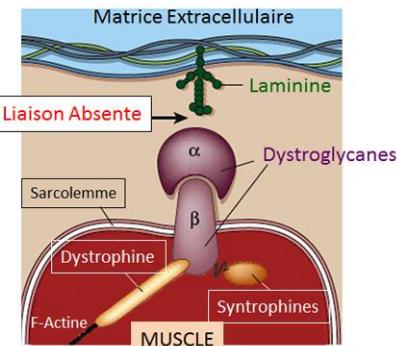
Le rôle des Dystroglycanes est présenté ici comme responsable de la limitation de la lésion induite par la contraction du muscle squelettique mature. En effet les résultats présentés révèlent un rôle pour la DG dans le maintien de la stabilité du cytosquelette pendant la contraction et fournissent un **aperçu mécaniste de la raison de la réduction de la force** qui se produit dans les muscles dystrophique après allongement consécutif aux contractions.

Mais les avancées les plus spectaculaires viennent des recherches pour mieux corrélérer les pathologies avec un défaut au niveau des Dystroglycanes.

## Dystroglycanes et Pathologies

Rapidement une question va se poser: Pourquoi la déficience en Dystroglycanes est incompatible avec la vie? En fait chronologiquement on fit le constat que la forte augmentation de la **CPK** (Creatine Phospho- Kinase) était fortement corrélée avec une déficience **en alpha Dystroglycane** en particulier avec des études faites chez le chien Golden River GRMD.

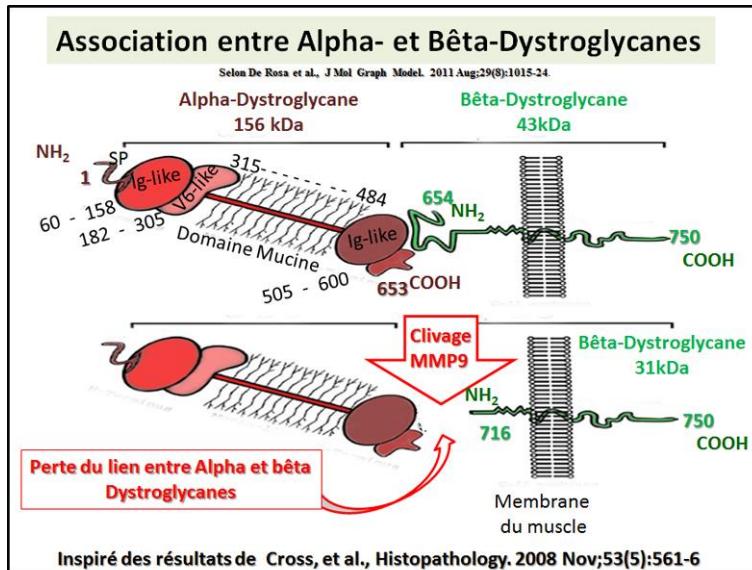
Schématique représentation d'une liaison défective impliquant les Dystroglycanes dans un cas de **CMD**



Selon ME Ross, [Nature](#), 2002 Jul 25;418(6896):376-7.

Du fait que l'on avait mis en évidence rapidement que l' **Alpha-Dystroglycane** possédait des sites de O-glycosylation spécifiques et que dès 2003 les gènes impliqués dans ces modifications post-traductionnelles commençaient à être connus, on va découvrir des mutations au niveau de ces derniers qui vont se traduire par des défauts de glycosylations. Cela va et provoquer des formes particulières de **dystrophies musculaires** avec des effets fonctionnels anormaux du système nerveux mais provoquant également des cardiomyopathies. Mais dès 2002, une illustration de la liaison manquante dans le cas d'un défaut de glycosylation pour la maladie MEB (pathologie dont l'acronyme correspond aux organes touchés soit: Muscle–Eye–Brain) est présentée ici traduite de la revue suivante. Les détails sur ces découvertes sont rapportés dans l'article original suivant. Qui fut la même année suivi par un autre travail sur le même sujet et concernant les pathologies CMD (Congenital Muscular Dystrophy).

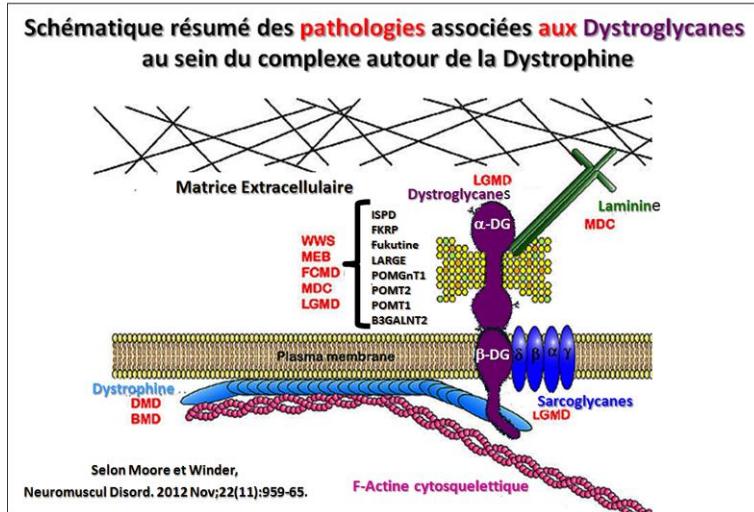
Ainsi ces altérations de la glycosylation de l' Alpha-Dystroglycane a conduit à définir un nouveau type de dystrophie des ceinture de type K (LGMD 2K ; voir tableau récapitulatif des LGMD chapitre les Sarcoglycanes) avec comme conséquence une déficience pour une famille de protéines spécifiques les » Protein O-mannosyl-transferase » soit plus particulièrement la POMT-1. Ainsi en 2008 tout un panel de pathologies est alors classé comme des dystrophies musculaires suite à un défaut de glycosylation. Mais plus récemment encore une attention particulière fut portée aux **cas de cancers** qui résulteraient de défauts cellulaires en relation avec les Dystroglycanes.



Une **dégénération du Bêta-Dystroglycane** est plus particulièrement observée dans les cas de déficience en Dystrophine. Cela fait intervenir une métalloprotéinase de la matrice extracellulaire ([dégénération du Bêta-Dystroglycane par les MMPs](#)) qui entraîne la formation d'une Bêta-Dystroglycane amputée de sa partie N-terminale et n'ayant plus qu'un poids **molaire de 30 kDa** qui semble important pour l'intégrité membranaire du complexe comme cela est illustré dans le schéma suivant. De plus dans de [nombreux cancers](#) on a une corrélation directe avec une [diminution significative](#) de l'expression du Bêta-Dystroglycane.

Cependant en 2009, une nouvelle étude démontre également l'existence d'une nouvelle relation entre la **déficience en Dystroglycane**, ce qui perturbe l'ancre de la Dystrophine avec agrégation du canal de potassium ( $K^+$ = [Kir4.1](#)), et un déficit visuel qui se traduit par une [atténuation de l'onde-b de l'électrorétinogramme](#).

Une déficience en Dystrophine s'accompagne d'une nette diminution de l'ensemble des protéines associées, en particulier les Dystroglycanes ce qui s'accompagne d'un désassemblage des zones costamériques et du réseau d'actine qui s'y trouve. Même si la zone déficiente en Dystrophine apparaît comme contenant encore un peu de Dystroglycanes c'est alors l'ancre de l' Utrophine qui sera réalisé, ([voir également illustration Fig 4 dans l'article original](#)). Le rôle du [Dystroglycane dans les pathologies affectant le système nerveux périphérique](#) est abordé en détail dans la revue indiquée, avec une illustration indiquant l'importance de la DRP2 (voir la super-famille des « Dystrophines ») et de la protéine nommée [L-Périaxine](#) dans ce processus. Sous le terme de protéines en connexion avec la matrice extracellulaire comme les Laminines, et les collagènes mais également les intégrines, les Dystroglycanes, et la Dystrophine une revue donne les axes de thérapie envisageables, aux vues des connaissances actuelles, pour [traiter les divers cas de pathologies musculaires](#).

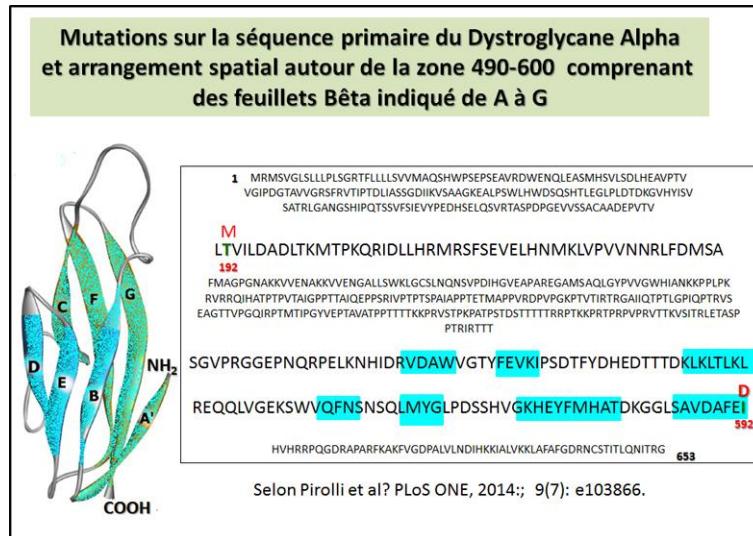


Toujours dans le cadre des défauts de glycosylation, [une étude \(Août 2012\)](#) rapporte en détails l'altération observée sur les cellules souches dites satellites et l'impact sur le muscle. (Relation avec la pathologie référencée comme **Alpha-Dystroglycanopathies**) On va également constater une [augmentation de la protéine Bêta-Dystroglycane](#) si la souris déficiente en Dystrophine est soumise à de la [Suramine](#), un produit qui affecte l'activité de la [Métalloprotéinase de type 9](#). Un tel traitement est particulièrement bien efficace sur le muscle diaphragme ([voir article indiqué](#)).

En [juillet 2012 une nouvelle revue](#) sur les multiples modifications Post-translationnelles des Dystroglycanes est parue, indiquant les facteurs de glycosylation et les diverses pathologies humaines connues en relation avec les protéines et les compartiments cellulaires concernés. Une illustration présentée ci-contre résume la situation.

Puis en 2013, un [nouveau regard sur les changements du rapport des protéines du cytosquelette](#) comme NOS-1 et le Bêta-Dystroglycane au cours du développement et du contrôle des muscles et du cerveau chez la souris dystrophique MDX. Il est ensuite découvert des mutations au niveau de la  $\beta$ -1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 2 ([B3GALNT2](#)) qui vont provoquer une **Dystroglycanopathie**. Une analyse détaillée de l'action de cette transférase sur le Dystroglycane et l'intégration de chaînes glycosylées comme la N-acetyl galactosamine (GalNAc) et/ou la N-acetyl glucosamine (GlcNAc) est [disponible dans la référence indiquée](#).

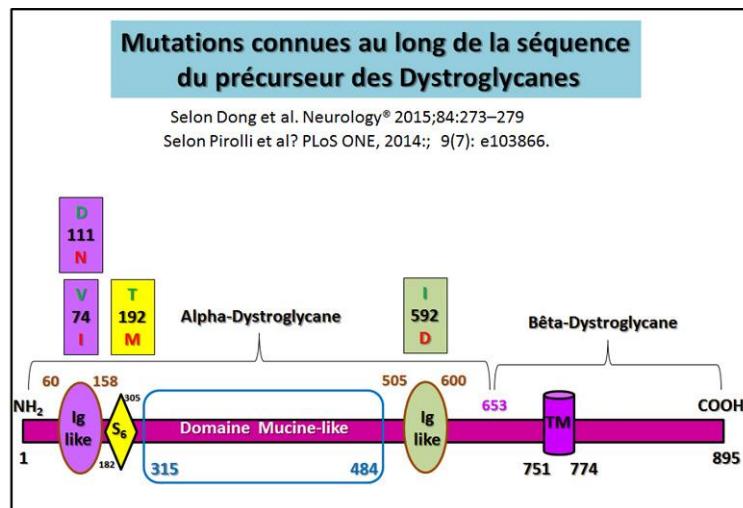
En 2014 un nouveau rapport indique que la surexpression de GALGT2 dans le muscle squelettique permet de [stimuler la glycosylation de la protéine Alpha-Dystroglycane](#). Cela provoque une régulation des **Dystroglycanes** vis-à-vis de ces deux cibles d'interaction, la **Dystrophine** d'une part et la **Laminine de type Aalpha2** (=Mérosine) d'autre part, avec alors un effet thérapeutique positif dans les cas de dystrophies musculaires associés à ces partenaires.



On va découvrir la même année, une Hypoglycosylation du **Dystroglycane** provoquée par une mutation sur le résidu T-192 qui sera alors converti en M. ([Voir analyse détaillée dans l'article indiqué](#)). Une [déplétion du Dystroglycane](#) permet d'inhiber les fonctions de différenciation au niveau des cellules HL-60. Il existe par ailleurs, une forte contribution de la déficience [en Dysferline](#) dans les pathologies musculaires impliquées dans les modèles asymptomatique et sévère de **Dystroglycanopathies** ([Voir détails dans l'article en référence](#)). Une mutation sur le résidu V567 converti en D provoque chez le poisson zèbre une instabilité du Dystroglycane Alpha. [L'arrangement spatial autour de cette mutation](#) a été étudiée en détail dans le travail en référence et une illustration permet de résumer les mutations actuellement rapportée comme affectant la séquence primaire de la forme Alpha du Dystroglycane.

**En 2015, dans le cas de Dystroglycanopathie avec des muscles dépourvus de glycosylation fonctionnelle au niveau de l' Alpha-Dystroglycane, le travail indiqué** présente qu'un tel muscle garde cependant des capacités de régénération efficace, mais [une restauration du processus normal de glycosylation](#) est associé avec une [complète régénération musculaire](#).

L'analyse de l'[évolution du complexe des Dystroglycane](#)s, est un exemple de protéines qui jouent **le rôle d'un médiateur essentiel** de l'intégrité musculaire. De nouveaux animaux modèles pour mieux étudier l'impact des altérations au niveau [du complexes des Dystroglycane](#)s.

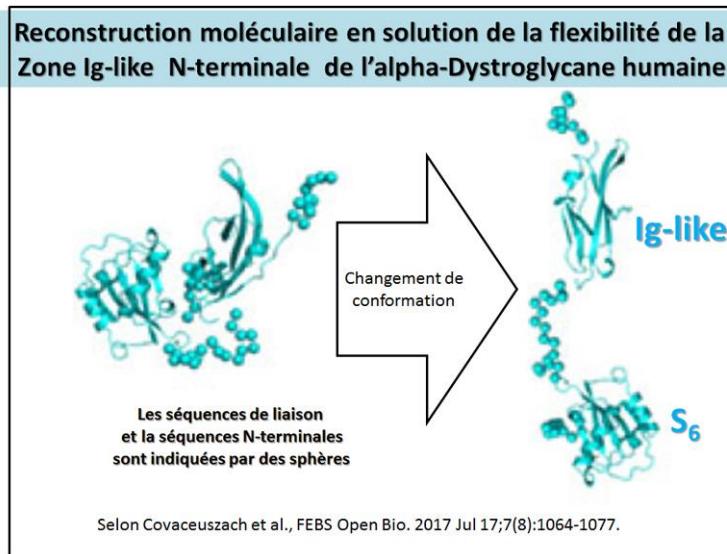


Cette étude vise à déterminer le [rôle des Dystroglycanes dans la lignée de cellules leucémiques Kasumi-1 différencierées humaines](#) en cellules de type macrophage. Les résultats indiquent qu'une absence progressive des Dystroglycanes affecte les fonctions dépendantes de la présence de l'Actine dans ces cellules de type Kasumi-1 différencierées, ce qui implique fortement les Dystroglycane comme un complexe de protéines participant clé de l'adhérence à la membrane clé via un réseau d'actine sous-membranaire pendant le processus de différenciation. Une [régénération du muscle squelettique anormale ainsi que de légères modifications dans la fibre musculaire mature](#) est rapportée dans ce travail qui porte sur une étude de souris atteintes d'une Dystrophie musculaire de type Dystroglycanopathie mais déficiente en Fukutin ([FKTN](#)). Toujours en 2015, **il existe des mutations sur la partie N-terminale de l'Alpha-Dystroglycane** qui se traduisent par une hypoglycosylation de cette protéine associée avec une hyperCKemia asymptomatique. Pour cumuler les diverses informations sur [les mutations concernant les Dystroglycanes une illustration résume la situation](#) et est présentée ci-contre.

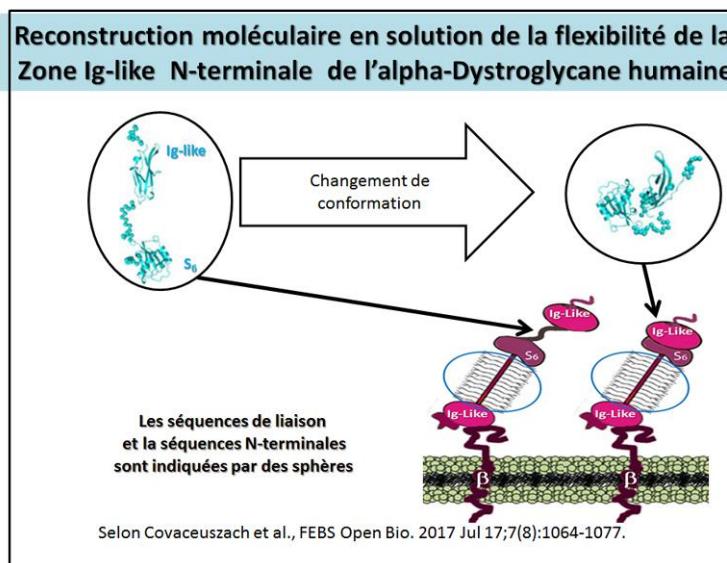
**En 2016,** les [aspects mécanistiques de la conformation finale de la forme Alpha du Dystroglycane](#) (en particulier les **divers types de sucre associé à la glycosylation intense de cette protéine** et les **défauts de glycosylation associés**), et les approches thérapeutiques pour un traitement concernant cette déficience protéique nommée Dystroglycanopathie.

Dans [une analyse structurelle « In silico »](#) l'étude des mutations E509K sur la transférase (LARGE) et T192M sur la forme (Alpha Dystroglycane) sont rapportées pour leur impact spécifique dans l'inhibition de la glycosylation de l'Alpha Dystroglycane par la « Glycosyltransferase-like protein LARGE1 » dite [LARGE](#). Dans cette étude c'est l'identification [d'une nouvelle fonction pour le Dystroglycane](#) au niveau de la signalisation spécifique inter-neuronale trans-synaptique. Le Dystroglycane joue un rôle essentiel dans la signalisation trans-synaptique nécessaire pour la formation et le maintien des axones fonctionnels terminaux à partir de « [cellules de panier](#) » dites CCK- positives ([cholecystokinine](#)) vers les [cellules Pyramidales](#).

Une évaluation de l'évolution de la structure génique du Dystroglycane est présentée dans ce travail du **début de l'année 2017** et une illustration très simple permet en **Figue 4** de la référence de l'article indiquée ci-contre de [suivre les caractéristiques de cette évolution](#).



Selon différentes techniques de diffractions des rayons X et en appliquant différentes méthodes, cela met en évidence une [relative flexibilité dans la structure de l'Alpha-Dystroglycane](#). Une illustration permet de **visualiser 2 conformations différentes** de cette protéine ou des structures moins définies sont indiquées par des sphères. Voir détail dans l'article original et présentation schématiques ci-contre. Avec en particulier l'identification dans la structure de l'Alpha-Dystroglycane du motif qui ressemble à une structure d'Immunoglobuline (Ig-like) qui est responsable d'une relative dynamique de l'ensemble.

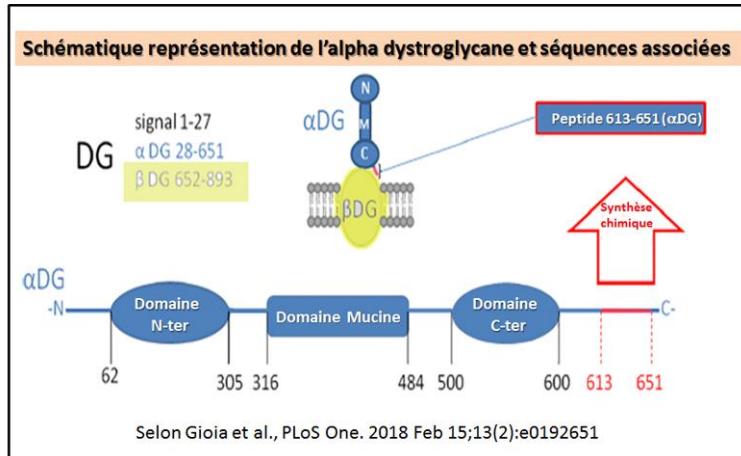


Cette nouvelle étude présente plus spécifiquement le [clivage du bêta-dystroglycane qui se produit dans le muscle squelettique déficient en sarcoglycane sans intervention des métaloprotéinases MMP-2 et MMP-9](#). Le bêta-dystroglycane d'environ 43 kDa se trouve converti en une protéine de 30 kDa cependant les protéases MMP9 et MMP2 étaient absentes de ces muscle avec cependant **la présence de la MMP-14 qui pourrait cliver le bêta-dystroglycane** et ainsi participer à la pathogenèse de la sarcoglycanopathie. Ce dernier point reste cependant à confirmer par des expériences supplémentaires.

Les avancées sur les [différents types de O-mannosylation chez les mammifères](#) se trouve mise en évidence dans ce travail complet et largement illustré ce qui permet de mieux comprendre

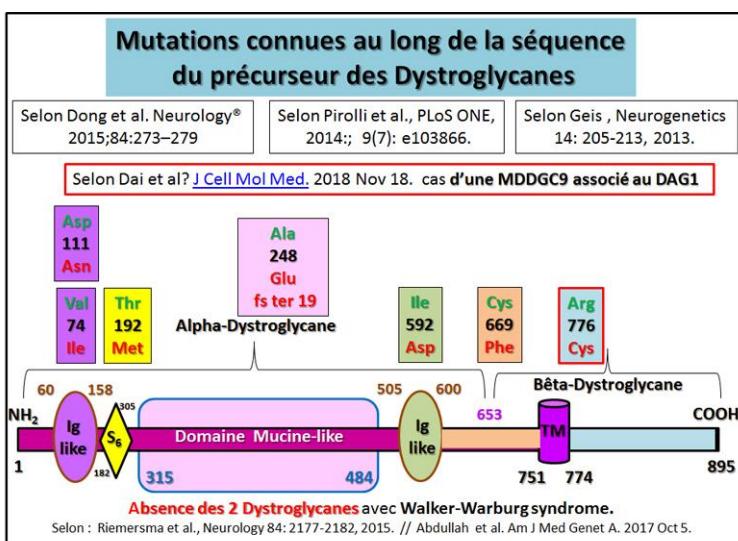
les diverses glycosylation qui concernent le Dystroglycane et donc l'organisation du DGC qui en résulte.

Évaluation de l'[effet d'une cassette Neo floxée](#) pour permettre une meilleure expression du gène codant pour le dystroglycane (Dag1).



En 2018, le [traitement enzymatique de l'α-dystroglycane par la MMP-2 est analysé](#) en détail, tel est le propos de ce travail. Un schéma très informatif résume l'organisation schématique de l'alpha dystroglycane selon sa séquence chez la souris et une version en français est intégrée ci-contre. En particulier il est indiqué la position du peptide 613-651, qui sera l'objet d'une synthèse chimique et sera utilisé durant les essais de protéolyses avec la MMP2. Il est démontré qu'un tel peptide joue un rôle d'inhibiteur qui se fixe sur la MMP2 et bloque ainsi son activité de clivage sur l'alpha dystroglycane (Voir détails dans l'article en référence).

En réalisant plusieurs versions de la séquence du dystroglycane (ensemble des séquences de l'alpha et du bêta), il est possible de montrer une régulation spécifique de cette protéine. En effet l'étude montre que le [β-dystroglycane est régulé par un équilibre entre la dégradation induite](#) par la WWP1 et la protection contre la WWP1 par la dystrophine et l'utrophine.

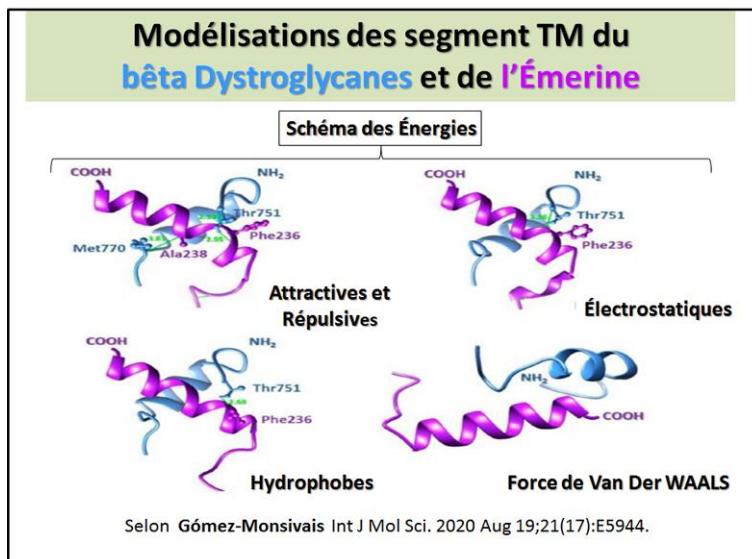


En fin 2018, dans ce travail il est rapport une nouvelle mutation faux-sens homozygote au niveau du dystroglycane (c.2326C> T) qui provoque [la substitution de l'arginine par la](#)

[cystéine à la position de 776](#) (p.R776C) qui est hautement conservé au cours de l'évolution. Des études d'immunoempreinte ont révélé l'existence d'une réduction significative de l'expression des  $\alpha$ -dystroglycane dans le tissu musculaire. La nouveauté de cette étude est qu'il s'agit d'un premier rapport de dystrophie musculaire nommée dystroglycanopathie associée à la protéine DAG1 (dystrophie des ceintures type C, 9 = MDDGC9) avec début précoce et léger. Ceci est le premier signalement de MDDGC9 associé au DAG1 et fut découverte chez un patient chinois. Le schéma indiqué ci-contre reprend les données déjà connues sur les mutations du Dystroglycane en intégrant cette nouvelle identification d'une mutation nouvelle.

Ce nouvel article analyse l'expression et la [localisation des dystrophines et du  \$\beta\$ -dystroglycane dans les noyaux hypothalamiques supraoptiques](#) chez le rat de la naissance à l'âge adulte. Une telle localisation pour les Dps (protéines dérivées de la dystrophine) et/ou du  $\beta$ -DG (= dystroglycane) dans les compartiments cellulaires a été modifiée au cours du développement. Ainsi au 10ème jour, des Dps sont apparues aux extrémités des astrocytes entourant les MCN (neurones magnocellulaires) et au jour 20, les Dps et le  $\beta$ -DG sont codistribués dans les extrémités des astrocytes, autour des MCN et des vaisseaux. Cette distribution marque les premières étapes du développement du SON (noyau supra-optique) post-natal et peut être considérée comme essentielle pour la mise en place de mécanismes de plasticité structurelle dans le SON, où les pieds astrocytes, les vaisseaux et les neurones magnocellulaires sont physiologiquement associés. La disparition du  $\beta$ -DG dans le noyau des MCN marque l'âge adulte et suggère que le complexe des Dps qui sont associés avec le  $\beta$ -DG est nécessaire pour la fonction du nucléosquelette dans le développement postnatal.

En 2019, ce travail concerne une analyse [des modes de liaison aux domaines de type LG de la protéine baptisée alpha-dystroglycane](#) qui indique une recherche de motifs protéiques régulant l'affinité de tels domaines LG isolés. On y trouve un portrait-robot détaillé de l'alpha-Dystroglycane. Un schéma présente à gauche la structure cristalline du domaine LG3 du Perlécane. L'ion calcium est indiqué par une sphère rose avec les résidus impliqués dans cette liaison. Comparativement, le modèle à droite présente la structure homologue du domaine LG-2 sans liaison avec un ion calcium (voir illustration [dans la fiche Perlécane](#)). Suivent de nombreux schéma qui présentent l'organisation de divers domaines LG au sein de nombreuses autres protéines (Agrine, Laminines). Ces comparaisons indiquent que certains tronçons de base présentent des résidus qui peuvent être importants, mais **aucun motif universellement conservé n'a pu être identifié**. Cependant, les données confirment que **l'atome de calcium qui est coordonné à des résidus précis dans un domaine LG est nécessaire pour permettre d'interagir avec les sucres de l'alpha-Dystroglycane**, bien qu'il semble que cela seul soit insuffisant pour assurer une liaison significative avec l'alpha-Dystroglycane.



**En 2020,** Ce nouveau travail présente les bases moléculaires et la signification biologique de l’interaction entre le  $\beta$ -dystroglycane et la protéine baptisée l’émerine. **Le  $\beta$ -dystroglycane ( $\beta$ -DG) s’assemble avec les laminines A / C et B1 mais aussi avec l’émerine** au niveau de l’enveloppe nucléaire (NE) pour maintenir une architecture et une fonction nucléaires appropriées. Un schéma présenté ci-contre et issu de l’article en référence dans la figure 4. Cette représentation des meilleurs modèles suggère que les domaines TM se présentent dans un mode croisé, comme soutenu par des modèles complexes équilibrés (somme totale des énergies attractives et répulsives), électrostatiques et hydrophobes (figure 4), il est donc probable qu’un ensemble limité de les résidus d’acides aminés participent aux affrontements / contacts entre les domaines transmembranaires (TM) de la forme bêta du Dystroglycane et de l’émerine, par le biais de forces hydrophobes prédominantes et électrostatiques contributives. Le modèle d’ancrage des domaines TM de l’émerine (en violet) et du bêta dystroglycane (en bleu) et leurs modes d’interaction. La région C-terminale de l’émerine et la région N-terminale de la forme bêta du DG au niveau de la membrane nucléaire externe sont indiquées.

Dans ce domaine l’étude rapporte que le dystroglycane régule l’expression appropriée, la localisation sous-membraneuse et la phosphorylation ultérieure de Dp71 par interaction physique. Le complexe dystrophine-dystroglycane (DGC) joue un rôle important pour l’intégrité structurelle et la signalisation cellulaire, et ses défauts provoquent une dégénérescence musculaire progressive et une déficience intellectuelle. Depuis Dp140, un autre produit de la dystrophine, le Dp71, a également été régulé par la DG selon les éléments indiqués dans cette étude.

Comme un des composants des cellules de Purkinje cérébelleuses le Dystroglycane est décrit dans cette étude comme capable d’intervenir de manière essentielle dans la mise en grappe de la synapse GABA. Le complexe dystrophine-glycoprotéine musculaire (DGC) relie le cytosquelette intracellulaire à la matrice extracellulaire. Dans les neurones, **le dystroglycane** et la dystrophine, deux composants majeurs du DGC, se localisent dans un sous-ensemble de synapses GABAergiques, où leur fonction n’est pas encore très claire. Cette analyse tente de mettre à jour le rôle de chacun (voir détails dans l’article en référence). En effet en particulier cet article démontre que les résultats actuels présentés ici, révèlent que DG est un nouvel organisateur d’un sous-ensemble de synapses GABAergiques, et soutiennent l’idée que les protéines sécrétées peuvent agir de manière bidirectionnelle pour coordonner interactions

entre les compartiments pré- et post-synaptiques (voir schéma de la figure n°7 de l'article en référence).

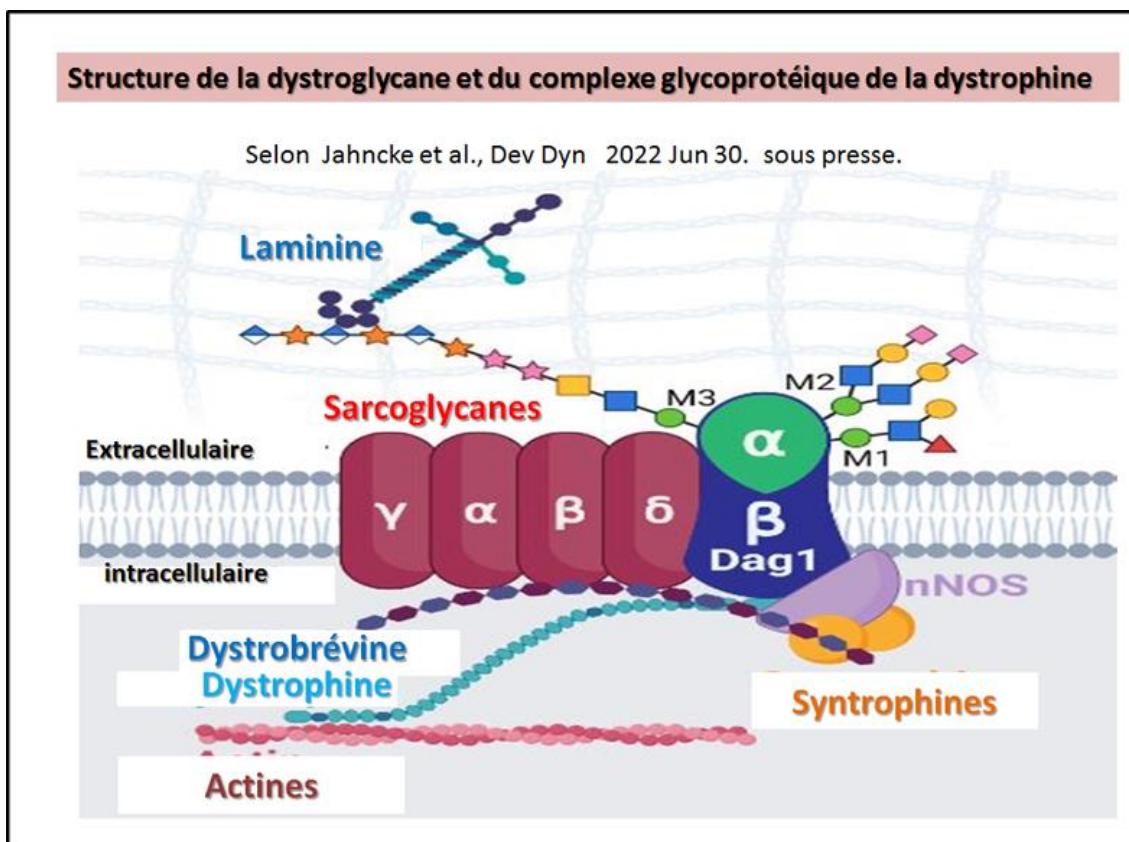
Une récente étude concerne un [enfant atteint d'une dystrophie musculaire congénitale de type dystroglycanopathie avec variation faux-sens homozygote dans l'exon 3 du gène ISPD](#) (Isoprenoid Synthase Domain-Containing Protein). C'est un cas rare d'Odisha. La dystroglycanopathie est un type de dystrophie musculaire congénitale causée par des mutations provoquant une glycosylation défective d'une glycoprotéine associée à la dystrophine, un dystroglycane et, en tant que telle, est une maladie très rare. Il est rapporté ici la découverte d'**une fillette de 1 an atteinte de dystroglycanopathie qui présentait un retard de développement moteur prédominant**. Elle avait un quotient de développement moteur de 52, un quotient de développement mental de 75, une dysmorphie faciale, une hypotonie mixte avec une diminution globale de la puissance musculaire et une aréflexie. Le taux sérique de CPK était élevé. L'imagerie par résonance magnétique de son cerveau a révélé plusieurs kystes intraparenchymateux dans le cervelet avec une zone folia désorganisé. Le séquençage de nouvelle génération a révélé une mutation **faux-sens homozygote dans l'exon 3 du gène codant pour la protéine de sigle ISPD (Isoprenoid Synthase Domain-Containing Protein)** ce qui correspond à une mutation (chr7:16415756T>G; Depth: 91x) qui va conduire à une substitution du résidu Histidine en Glutamine au niveau du codon 215 (p.Gln215His; ENST00000407010) compatible avec **le diagnostic de la dystroglycanopathie muscle-œil-cerveau**. Le conseil génétique et le diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures ont été conseillés pour la famille, en dehors d'une rééducation appropriée pour l'enfant.

Une récente étude indique que [le virus de la fièvre de Lassa se lie au matriglycane](#) - un polymère de xylose et de glucuronate alternés – **présent sur l'α-Dystroglycane**. Le virus de la fièvre de Lassa (LASV) peut provoquer des fièvres hémorragiques potentiellement mortelles pour lesquelles il n'existe actuellement aucun vaccin ou traitement ciblé. Le LASV infecte préférentiellement les endothéliums vasculaires et les cellules phagocytaires professionnelles, ce qui suggère que l'entrée virale nécessite des facteurs supplémentaires spécifiques aux cellules. Dans cette revue, il est précisé que le travail de Stefan Kunz qui **détaille le mécanisme moléculaire de la liaison du LASV** et en conséquence il est formulé des exigences sur des récepteurs potentiels, comme les tyrosines kinases, pour l'internalisation par mimétisme apoptotique.

Comme le démontre cette étude le [Sarcospane augmente la capacité de liaison de l'α-dystroglycane à la laminine pour améliorer la DMD indépendamment de Galgt2](#). Il est ainsi constaté que la perte combinée de Galgt2 et de la dystrophine réduisait l'expression de l'utrophine ; cependant, elle n'interférerait pas avec le sauvetage de la maladie par le sarcospane. Ces données révèlent une dépendance partielle du sarcospane vis-à-vis de Galgt2 pour la régulation de l'utrophine. De plus, **le sarcospane modifie la diaphonie entre les complexes d'adhésion en diminuant l'association de l'intégrine β1D avec les complexes de dystroglycane**. En conclusion, le sarcospane a pour fonction de recâbler les connexions entre la cellule et la matrice en renforçant l'adhésion et la signalisation cellulaires, ce qui, à son tour, augmente la résilience de la membrane des myofibres.

**En 2021**, comme l'indique cette étude il semble possible de provoquer [la restauration de la β-dystroglycane et la progression de la pathologie chez la souris mdx dystrophique](#) Ici figurent l'ensemble des résultat et implication d'une étude à orientation clinique avec une nouvelle

[formulation orale de Dasatinib](#). La cSrc-TK représente une cible thérapeutique prometteuse. Chez les souris mdx, un traitement sous-cutané de 4 semaines avec le Dasatinib (DAS), un inhibiteur pan-Src-TKs approuvé comme agent anti-leucémique, a augmenté la  $\beta$ -DG musculaire, avec une amélioration minimale des indices morphofonctionnels. Dans ce travail, l'utilisation de la nouvelle formulation de DAS a confirmé son principal mécanisme d'action en amont, en réduisant la phosphorylation de la  $\beta$ -DG et en restaurant ses niveaux de manière dose-dépendante dans les muscles du diaphragme et des gastrocnémiens. Cependant, elle a modestement amélioré la fonction neuromusculaire *in vivo*, la force musculaire *ex vivo* et l'histopathologie, bien que la récupération partielle de l'élasticité musculaire et la diminution des taux plasmatiques de CK et de LDH suggèrent une stabilité sarcolemmale accrue des muscles dystrophiques. Cette étude à visée clinique soutient l'intérêt de cette nouvelle formulation de DAS adaptée à la pédiatrie pour une exposition et une sécurité appropriées et pour l'amélioration de l'expression de la  $\beta$ -DG. **Ce dernier mécanisme n'est cependant pas suffisant à lui seul pour avoir un impact sur la progression de la pathologie.** Des analyses approfondies seront consacrées à l'élucidation du mécanisme limitant l'efficacité du DAS dans les contextes dystrophiques, tout en évaluant sa synergie potentielle avec les thérapies moléculaires basées sur la dystrophine.



En 2022, ce travail confirme le fait [qu'il existe de nombreux rôles du dystroglycane dans le développement et la fonction du système nerveux](#). Les mutations des gènes impliqués dans la glycosylation de la dystroglycane provoquent une forme de dystrophie musculaire congénitale appelée dystroglycanopathie. Outre son rôle bien défini de régulation de l'intégrité musculaire, la dystroglycane est essentielle au bon développement du système nerveux central et périphérique. Les patients atteints de dystroglycanopathie peuvent présenter un large éventail de perturbations neurologiques, mais démêler le rôle complexe de Dag1 dans le système nerveux s'est avéré être un défi. Au cours des deux dernières décennies, les modèles animaux de dystroglycanopathie ont constitué une ressource inestimable qui a permis aux chercheurs d'élucider les nombreux rôles de la

dystroglycane dans le développement des circuits neuronaux. Dans cette revue, on trouve un résumé sur les voies impliquées dans la glycosylation de la dystroglycane et ses protéines d'interaction connues, et la discussion propose diverses procédures sur la façon dont elle régule la migration neuronale, le guidage des axones, la formation des synapses et son rôle dans les cellules non neuronales. Un schéma présenté ci-contre indique la structure de la dystroglycane et du complexe glycoprotéique de la dystrophine (CGD) Le complexe glycoprotéique de la dystrophine (CGD) est composé de la dystroglycane (Dag1), de la dystrophine, de la dystrobrévine, des sarcoglycanes, des syntrophines, de la synthase d'oxyde nitrique neuronale (nNOS) et d'autres protéines adaptatrices. La composition précise de la DGC varie selon les tissus. La glycoprotéine Dystroglycane est composée d'une sous-unité alpha extracellulaire qui est liée de manière non covalente à la sous-unité bêta transmembranaire. L' $\alpha$ -Dag1 subit une O-glycosylation importante, formant trois motifs glycaniques centraux : Core M1, Core M2 et Core M3. Le Core M3 est prolongé par une chaîne " matriglycane ", qui interagit avec des protéines telles que la protéine de la matrice extracellulaire, la laminine. Le domaine intracellulaire de la  $\beta$ -Dag1 interagit directement avec la Dystrophine, qui assure la médiation de l'interaction avec le cytosquelette d'actine.

En 2022, on va trouver dans cette étude [de nouvelles propriétés de rétrécissement et leur relation avec la dégradation des protéines reliant l'endomysium et la myofibrille dans la viande d'agneau soumise au chauffage ou au séchage à l'air](#). En réalité, le rétrécissement de la viande d'agneau séchée à l'air n'a pas été influencé par le temps de stockage ( $p > 0,05$ ). La microstructure de la viande d'agneau chauffée, à savoir la distance entre les fascicules musculaires, la distance entre les réseaux de myofibrilles, la surface des réseaux de myofibrilles et la circonférence de l'endomysium, a été significativement influencée par le temps de stockage ( $p < 0,05$ ). Pendant le stockage, la proportion de fibres musculaires complètement détachées de l'endomysium a augmenté, ce qui pourrait être dû à la dégradation progressive des protéines reliant l'endomysium et la myofibrille, **notamment le  $\beta$ -dystroglycane, l' $\alpha$ -dystroglycane, l'intégrine- $\beta 1$  et la dystrophine**. Cependant, la dégradation de ces protéines n'a pas influencé le retrait de la viande d'agneau stockée pendant cinq jours ou plus, car la diminution de la distance entre les réseaux de myofibrilles indiquait un rapport de retrait plus élevé de l'endomysium par rapport aux myofibres dans les échantillons séchés à l'air à 35 °C ou chauffés à 90 °C. **L'effet de ces protéines sur le rétrécissement de la viande d'agneau chauffée (viande crue stockée pendant un jour ou moins) doit être élucidé plus avant.**

En 2023, on va trouver dans cet article de [nouvelles données sur la modification de l'architecture modulaire des galectines affecte leur liaison avec les glycoconjugués synthétiques  \$\alpha\$ -Dystroglycan O-Mannosylated Core M1 in situ](#). La multifonctionnalité des galectines contribue à réguler un large éventail de processus cellulaires fondamentaux par le biais d'activités de liaison en cis et de pontage en trans et a suscité une grande attention en ce qui concerne l'importance de la spécificité/sélectivité naturelle de cette famille de lectines pour ses récepteurs de glycoconjugués. En combinant des panels de tests de variantes de la galectine (Gal)-1, -3, -4 et -9, obtenus par ingénierie rationnelle des protéines, et une bibliothèque synthétique de glycopeptides M1 O-mannosylés du noyau de l' $\alpha$ -dystroglycane (DG), une analyse comparative détaillée a été réalisée, en utilisant des expériences de microréseaux pour délimiter les relations conception-fonctionnalité au sein de cette famille de lectines. **L'amélioration de la liaison cis du prototype Gal-1 et du type chimère Gal-3 aux ligands préparés est possible en transformant ces lectines en type de répétition en**

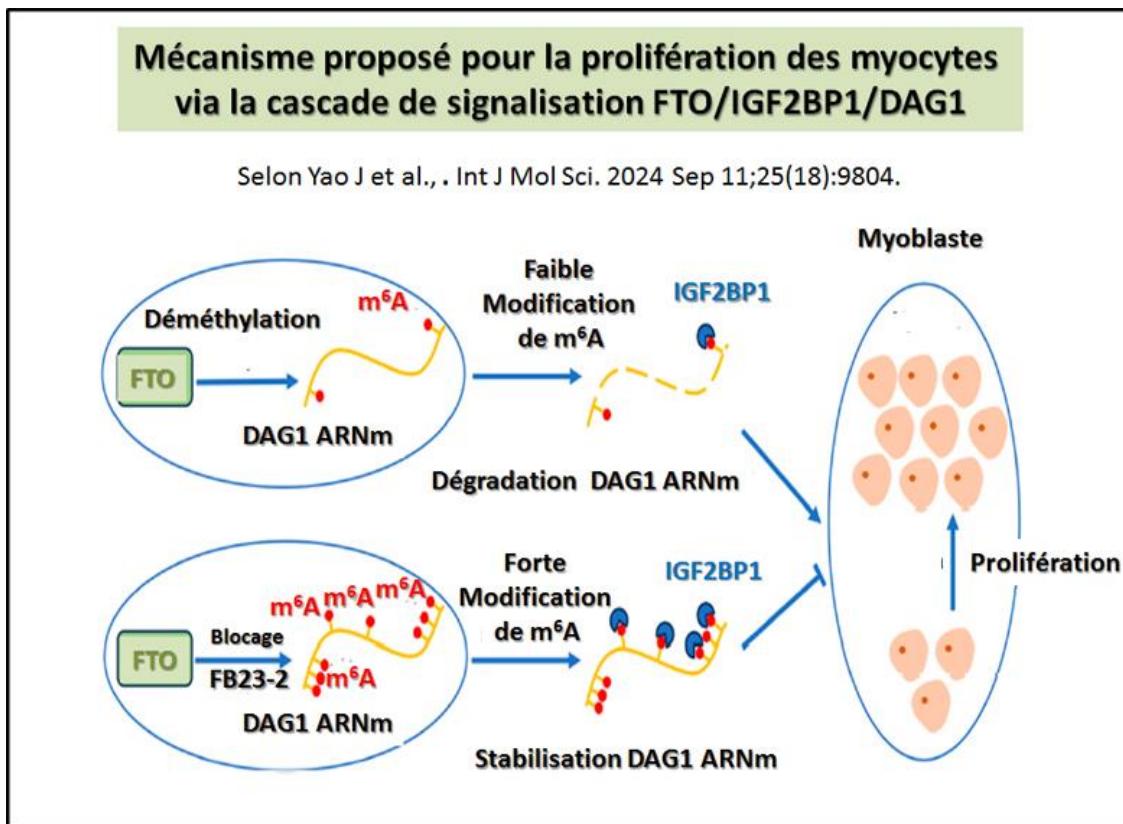
**tandem et en prototypes, respectivement.** En outre, les variantes de Gal-1 ont démontré de meilleures capacités de trans-pontage entre les glycopeptides  $\alpha$ -DG M1 centraux et les laminines dans les microréseaux, ce qui suggère les applications translationnelles possibles de ces variantes de galectine dans le traitement de certaines formes d' $\alpha$ -dystroglycanopathie.

**En 2024, cette étude** concerne [l'haploinsuffisance de DAG1 qui est associée à une hyperCKémie sporadique et familiale, isolée ou pauci-symptomatique](#). Les variantes de perte de fonction bialléliques de DAG1 provoquent une dystrophie musculaire sévère et une maladie muscle-œil-cerveau. Une contribution possible de la déficience en DAG1 à des phénotypes musculaires plus légers a été suggérée. Il fut étudié les antécédents génétiques de douze sujets présentant une hyperCKémie légère à sévère persistante afin de disséquer le rôle de DAG1 dans cette pathologie. Les tests génétiques ont été réalisés par séquençage de l'exome (ES) ou par des panels NGS personnalisés comprenant divers gènes impliqués dans un spectre de troubles musculaires. Des analyses histopathologiques et par Western blot ont été réalisées sur des échantillons de biopsie musculaire prélevés chez trois patients. Il fut aussi identifié sept nouveaux variants tronquants hétérozygotes de DAG1 ségrégeant avec une hyperCKémie isolée ou pauci-symptomatique dans toutes les familles. **Les variants étaient rares et on a prédit qu'ils conduisaient à une décroissance de l'ARNm médiee par le non-sens ou à la formation d'un transcrit tronqué.** Dans quatre cas, les variants DAG1 ont été hérités de parents affectés de la même manière. L'analyse histopathologique a révélé une diminution de l'expression des sous-unités de la dystroglycane et le Western blot a confirmé une réduction significative de l'expression de la bêta-dystroglycane dans les muscles.

**En 2024, de nouvelles données** sur [le rôle du bêta-dystroglycane dans la dynamique nucléaire](#). Plus récemment, il a été démontré que la sous-unité  $\beta$  transmembranaire de la dystroglycane se localise à la fois dans l'enveloppe nucléaire et dans le nucléoplasme. Ceci a conduit à l'hypothèse que la dystroglycane pourrait avoir un rôle structurel au niveau de l'enveloppe nucléaire analogue à celui qu'elle joue au niveau de la membrane plasmique. La fraction biochimique des cellules myoblastes soutient clairement la présence du dystroglycane dans le noyau. **La suppression de la protéine dystroglycane par interruption du locus DAG1 à l'aide de CRISPR/Cas9 entraîne des modifications de la taille des noyaux mais pas de leur morphologie globale ; en outre, le module d'Young des noyaux dépourvus de dystroglycane, déterminé par microscopie à force atomique, n'est pas altéré.** Les myoblastes dépourvus de dystroglycane ne sont pas plus sensibles aux contraintes nucléaires, y compris chimiques et mécaniques, que les myoblastes normaux. La réexpression du dystroglycane dans les myoblastes perturbés par le DAG1 rétablit la taille des noyaux sans affecter les autres paramètres nucléaires.

Cet article présente une [Base moléculaire de la régulation du clivage protéolytique par le récepteur de la matrice extracellulaire dystroglycane](#). La rupture de cette connexion est associée à des maladies telles que la dystrophie musculaire, mais le clivage du dystroglycane par les métalloprotéinases matricielles (MMP) reste un mécanisme peu étudié de perturbation de la DGC. **Il a été déterminé la structure cristalline du domaine adjacent à la membrane (acides aminés 491-722) du dystroglycane humain exprimé par E. coli afin de comprendre la régulation du clivage par les MMP.** Le modèle structurel comprend des

domaines en tandem de type immunoglobuline (IGL) et de type spermatozoïde/entérokinase/agrin (SEAL), qui soutiennent la protéolyse dans divers récepteurs afin de faciliter la mécanotransduction, la protection membranaire et l'entrée virale. La structure révèle une extension C-terminale qui enterre le site MMP en s'insérant dans une poche hydrophobe, un mécanisme unique de régulation du clivage MMP. Il est ainsi également démontré que des mutations guidées par la structure et associées à la maladie perturbent la régulation protéolytique à l'aide d'un test de protéolyse à la surface des cellules. La protéolyse perturbée est donc un mécanisme potentiellement pertinent pour « rompre » le lien DGC et contribuer à la pathogénèse de la maladie.



En 2024, ce travail indique que la protéine associée à la masse grasse et à l'obésité (FTO) favorise la prolifération des cellules satellites du muscle squelettique de chèvre en stabilisant l'ARNm DAG1 d'une manière liée à l'IGF2BP1 m6A. Les chercheurs ont réussi à mettre en évidence de nombreux facteurs et mécanismes de régulation de la myogenèse. Cependant, l'effet de la modification de la N6-méthyladénosine (m6A), en particulier la déméthylase et ses gènes régulés, sur le développement musculaire reste à explorer davantage. **Il fut ainsi constaté que la déméthylase typique FTO (protéine associée à la masse grasse et à l'obésité) était fortement enrichie dans les muscles longissimus dorsi (LD) de la chèvre.** De plus, le niveau de modification m6A sur les transcrits était régulé négativement par FTO pendant la prolifération des cellules satellites du muscle squelettique de chèvre (MuSCs). De plus, une carence en FTO dans les MuSCs a significativement retardé leur prolifération et favorisé l'expression de la protéine 1 associée à la dystrophine (DAG1). Les modifications m6A de l'ARNm de la DAG1 ont été efficacement altérées par la FTO. De manière intrigante, les résultats des niveaux de DAG1 et de son enrichissement en m6A dans les cellules traitées par FB23-2 (inhibiteur de la déméthylase FTO) étaient cohérents avec ceux du knockdown de FTO, ce qui indique que la régulation de FTO sur DAG1 dépendait de la modification m6A. D'autres expériences ont montré que l'interférence de FTO améliorait la modification de la

m6A sur le site DAG1-122, reconnu par la protéine 1 de liaison à l'ARNm du facteur de croissance 2 analogue à l'insuline (IGF2BP1) et stabilisait par conséquent les transcrits de DAG1. Cette étude suggère que FTO favorise la prolifération des MuSC en régulant l'expression de DAG1 par la modification du m6A. Cela permettra d'étendre nos connaissances sur le mécanisme du développement du muscle squelettique chez l'animal lié à la m6A. Un schéma résume la situation pour le mécanisme **de la prolifération des myocytes via la cascade de signalisation FTO/IGF2BP1/DAG1**.

**En 2025, cet article concerne la Matrice extracellulaire : Interactions avec le dystroglycane - Rôles du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine dans la dynamique du tissu squelettique.** Les contributions du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DGC) aux interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire (MEC) sont essentielles au développement, à l'homéostasie et à la pathobiologie. Cette étude explore la manière dont les fonctions de la DGC peuvent s'étendre à la pathophysiologie du squelette en évaluant les rôles connus de ses principaux ligands de la MEC et les voies de signalisation de la DGC probablement associées, dans la régulation du comportement des cellules cartilagineuses et osseuses et des phénotypes squelettiques émergents. Ces considérations seront mises en contexte en soulignant le potentiel des études sur le rôle de la DGC dans les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes isolés, et en examinant plus en détail les phénotypes squelettiques qui peuvent apparaître chez de très jeunes souris dépourvues d'éléments essentiels, mais divers, de la DGC. **Cette étude met en évidence les rôles des composants individuels de la DGC - y compris la glycosylation du dystroglycane lui-même - au-delà de l'établissement de la stabilité membranaire qui explique clairement les phénotypes musculaires sévères dans la dystrophie musculaire.** Cela implique que la petite taille, la faible densité minérale osseuse, la mauvaise santé osseuse et le risque accru de fracture chez ces patients, qui ont été attribués à des déficiences primaires dans la charge squelettique évoquée par les muscles, pourraient plutôt être dus aux rôles primaires de la DGC dans le contrôle du (re)modelage du tissu squelettique.

Cet article présente la Microscopie optique à super-résolution de cellules vivantes de mutants de la dystroglycane comme modèle pour les dystroglycanopathies dans de multiples lignées cellulaires. La microscopie à fluorescence à super-résolution en direct a montré que le mutant C667F est retenu dans le RE/Golgi tandis que les protéines T190M et de type sauvage sont correctement localisées à la membrane plasmique dans les trois lignées cellulaires. Le mutant L84F présente un retard dans le trafic vers la membrane plasmique dans deux des lignées cellulaires, tout en se localisant fortement à la membrane plasmique dans les cellules HEK-293T à forte expression. **De même, le mutant I591D s'est accumulé à la membrane plasmique dans les cellules HEK-293T, contrairement à la rétention claire dans le réticulum endoplasmique/appareil de Golgi observée dans les cellules U-2OS et C2C12.** Discussion : Ces données démontrent l'importance d'utiliser une gamme de lignées cellulaires différentes pour une étude complète des mutants ou variants DG par microscopie optique à super-résolution sur cellules vivantes.

Cette analyse montre que le dystroglycane assure la médiation du dépôt polarisé de la laminine et de l'enrobage de l'axone par les cellules gliales enveloppantes. Le nerf périphérique de la drosophile contient plusieurs couches de cellules gliales et une matrice extracellulaire (ECM) sus-jacente qui, ensemble, favorisent la survie et la fonction des neurones. La couche gliale la plus interne, la cellule gliale enveloppante (WG), enveloppe les axones et facilite la conduction du potentiel d'action. Des travaux récents ont mis en évidence l'implication de la laminine, un complexe protéique hétérotrimérique de la MEC, dans le

développement de la WG. Cependant, la localisation et la fonction de la laminine dans le WG restent mal comprises. **Il a été découvert ici que la sous-unité alpha, LamininA (LanA), est exprimée de façon dynamique par le WG, et que la perte de LanA entraîne une réduction du contact entre le WG et les axones.** Le dépôt de LanA par le WG est concentré entre le WG et les axones et se dépose préférentiellement autour des axones moteurs par rapport aux axones sensoriels. Il fut identifié Crag, une protéine d'échange GDP-GTP, qui contrôle le dépôt de LanA. Nous avons découvert que la dystroglycane contrôle également le dépôt de LanA par les WG et que la dystroglycane et la dystrophine sont toutes deux présentes et nécessaires à l'enrobage des axones par les WG. Ainsi, les WG contiennent le complexe hautement conservé Dystroglycane/Dystrophine qui non seulement s'associe à la laminine déposée mais est nécessaire au dépôt polarisé de la laminine et à l'enrobage correct des axones des nerfs périphériques.

**En 2025**, cette récente étude porte [sur l'Analyse du bêta-dystroglycane dans différents modèles cellulaires de sénescence.](#) La diversité fonctionnelle du bêta-dystroglycane est attribuable à sa double distribution, dans la membrane plasmique et dans le noyau. Dans la membrane plasmique, le bêta-DG est un composant du complexe protéique associé à la dystrophine. Dans le noyau, le bêta-DG s'assemble avec la lamina nucléaire et l'émerine. Des découvertes récentes indiquent que le β-DG joue un rôle dans la sénescence, car son inactivation dans les myoblastes C2C12 induit une instabilité génomique et favorise l'état sénescent. **Cette étude a analysé le comportement du β-DG dans trois modèles distincts de sénescence** : des fibroblastes vieillis chronologiquement, des fibroblastes sénescents induits par le butyrate de sodium (NaBu) et des fibroblastes provenant d'un patient atteint du syndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS). La β-DG a été trouvée principalement dans le noyau de tous les types de cellules sénescentes, avec une certaine relocalisation dans le cytoplasme dans les fibroblastes HGPS et traités au NaBu. En outre, la β-DG pleine longueur (43 kDa) et le domaine intracellulaire clivé (ICD ; ~26 kDa) ont été identifiés. Le niveau d'ICD a augmenté dans les fibroblastes vieillis, mais son rendement était faible ou pratiquement inexistant dans les fibroblastes induits par le NaBU et les fibroblastes HGPS, respectivement. Il est remarquable que la β-DG ait été séquestrée par la progérine dans les cellules HGPS, empêchant ainsi son interaction avec la lamine A. En résumé, les altérations observées dans la β-DG pourraient être associées à l'état sénescent, et ces résultats serviront à de futures études visant à élucider son rôle dans la sénescence.

Cette étude indique [l'existence d'une régulation négative du β-dystroglycane et altérations astrocytaires](#) : **un rôle possible dans la perturbation de la barrière hémato-encéphalique lors d'un paludisme cérébral expérimental.** La rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est une étape critique dans la pathogenèse du paludisme cérébral, conduisant à un œdème. Cependant, les mécanismes responsables de la perturbation de la BHE et du développement de l'œdème ne sont pas clairs. Il est ainsi présenté ici certains acteurs moléculaires clés présents à l'interface gliovasculaire qui altèrent l'intégrité de la BHE, en se concentrant sur les changements précoces des astrocytes au cours de la progression de la maladie jusqu'au stade terminal. À l'aide d'un modèle expérimental de paludisme cérébral (ECM), les changements survenus à deux stades pathologiques de la maladie, 5 jours après l'infection (d.p.i) (stade asymptomatique précoce) et 7 jours après l'infection (stade terminal), ont été étudiés. Un traitement précoce à l'artéméthér (ARM) a été administré afin de suivre la guérison au cours de la pathologie. Dans un premier temps, la teneur en eau du cerveau et

l'intégrité de la BHE ont été mesurées. Les profils d'expression des protéines ont été évalués par immunoblotting et leur localisation a été visualisée par coloration immunohistochimique. L'association entre diverses protéines a été déterminée par analyse par coloration immunofluorescente. Il fut alors constaté une augmentation de l'extravasation du colorant bleu d'Evans, une fuite de FITC-dextran et un œdème cérébral au stade terminal de la maladie par rapport au groupe traité par ARM. Les niveaux d'expression modifiés de diverses molécules présentes dans l'unité gliovasculaire ont été observés dès le stade précoce de la maladie. **De plus, l'analyse immunohistochimique a révélé une perte de  $\beta$ -dystroglycane ( $\beta$ -DG), une modification de la morphologie des astrocytes et une réduction de l'expression de la protéine de jonction serrée zonula occludens-1 (ZO-1) et du collagène IV au cours de la maladie.** En résumé, ces résultats suggèrent que le clivage du  $\beta$ -DG par la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) entraîne la perturbation de la connexion cellulaire astrocytaire avec le système vasculaire et que, lorsque les protéines du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) sont dérégulées, cela conduit au développement d'un œdème.<sup>7</sup>

Cette étude relate [l'alpha-Dystroglycane comme situé au carrefour ECM-Cell , indiquant des fonctions émergentes de son domaine N-terminal.](#) L'alpha dystroglycane appartient au complexe dystrophine-glycoprotéine, dont la structure globale a été récemment résolue, fournissant des informations fondamentales sur l'assemblage de ses différents composants protéiques, y compris le complexe dystroglycane. Cela incite les chercheurs à se lancer dans un « voyage de recueillement » opportun de nos études sur l'organisation du domaine des dystroglycanes, en nous concentrant principalement sur l'analyse ciblée de la mutagénèse du domaine N-terminal de l'alpha dystroglycane ( $\alpha$ -DGC) que a été réalisée au cours des 30 dernières années. **Le récit d'un tel voyage renforce également une notion cruciale dans la biochimie des protéines :** une seule substitution d'acides aminés peut conduire à une stabilité significativement améliorée de la protéine entière. La surstabilisation des protéines matricielles, et des protéines en général, a des répercussions positives sur l'étude de leurs propriétés structurelles et fonctionnelles, et constitue un outil crucial pour le développement d'applications biotechnologiques. Il est alors discuté ici des données nouvellement émergées sur une série de points non encore résolus concernant les caractéristiques biochimiques et le rôle biologique de l' alpha dystroglycane ainsi que l'utilisation biomédicale possible récemment émergée pour une variante stabilisée de ce domaine protéique dirigée vers un seul site.

## En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Dystroglycanes** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme **de Dystroglycane** 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 : DYSTROPHIN-ASSOCIATED GLYCOPROTEIN 1; DAG1;** 1 seul gène mais 2 protéines, les formes alpha et bêta
  - **Pathologies associées:**

**Relative directement à la partie DYSTROGLYCAN, ALPHA MUSCULAR DYSTROPHY-DYSTROGLYCANOPATHY (= MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2P; LGMD2P), TYPE C, 9; [MDDGC9](#)**

**Relative à la partie DYSTROGLYCAN, BETA**, qui est incluse dans le même gène Sans mutation décrite à ce jour (2013) \*\* Voir description de [divers mutants chez la souris](#) pour la protéine Bêta-Dystroglycane.