

# El subcomplejo sarcoglicano-sarcospan: su importancia en el músculo estriado y tejido vascular

*The sarcospan-sarcoglycan subcomplex:  
its importance in striated muscle and vascular tissue*

Ramón Mauricio Coral-Vázquez,<sup>\*,‡</sup> Bladimir Roque Ramírez,<sup>§</sup> Carlos Palma-Flores,<sup>§</sup>  
Israel Ramírez-Sánchez,<sup>\*</sup> Sergio De los Santos,<sup>§</sup> Patricia Canto<sup>||</sup>

\* Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México.

‡ Subdirección de Enseñanza e Investigación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F., México.

§ División de Investigación Biomédica, Subdirección de Enseñanza e Investigación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F., México.

|| Unidad de Investigación en Obesidad, Facultad de Medicina, UNAM. Clínica de Obesidad, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Dirección para correspondencia:  
Ramón M. Coral-Vázquez  
Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Col. Casco de Santo Tomas, Del. Miguel Hidalgo. 11340, México, D.F., Mexico.  
E-mail: rmcoralv@gmail.com  
rcoral@ipn.mx

Recibido: 30 de junio de 2015.  
Aceptado: 7 de agosto de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/rid>

**Palabras clave:** Complejo sarcoglicano, músculo estriado, tejido vascular.

**Key words:** Sarcoglycan complex, striated muscle, vascular tissue.

## Resumen

Los sarcoglicanos forman parte de un grupo de proteínas transmembranales relacionadas estrechamente con un complejo mayor de proteínas asociadas con distrofina (por sus siglas en inglés, DAPC, *dystrophin-associated protein complex*). Inicialmente se describieron cuatro sarcoglicanos ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -SG) en el sarcolema de las fibras del músculo esquelético. El complejo SG, junto con otra proteína, sarcospan (SSPN), y el subcomplejo distroglicano (DG) son parte de un andamiaje que une a la matriz extracelular con el citoesqueleto. Estas proteínas en conjunto protegen a la célula del daño mecánico durante el proceso de contracción. Adicionalmente, existen evidencias de su participación en mecanismos de transducción de señales. Mutaciones en estas proteínas son la causa de distrofias musculares de cintura 2C-F (LGMD 2C-F, *limb-girdle muscular dystrophy*). Existen otras isoformas de los SG,  $\epsilon$ - y  $\zeta$ -, que no se han asociado con distrofia muscular, aunque mutaciones en  $\epsilon$ -SG pueden causar patologías como la distonía mioclónica. La deficiencia o ausencia de  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -SG también se asocia con cardiopatía dilatada. En relación a esto, varios estudios han puesto de manifiesto la presencia de formas alternas del complejo SG en músculo liso y endotelio y la relevancia de estas proteínas en la fisiología vascular.

## Abstract

*The sarcoglycans are members of a group of transmembrane proteins closely related to a larger complex of proteins associated with dystrophin (DAPC, Dystrophin Associated Protein Complex). Initially, four sarcoglycan were described in the sarcolemma of skeletal muscle fibers ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -SG). The SG subcomplex, along with the protein sarcospan and the subcomplex dystroglycan (DG), is part of a scaffold that binds the extracellular matrix with the cytoskeleton. All these proteins together protect the cell from mechanical damage during contraction the process. Additionally, there are evidences of their participation in signal transduction mechanisms. Mutations in these proteins are the cause of limb girdle muscular dystrophy 2C-F (LGMD 2C-F). Other isoforms of SGs,  $\epsilon$ - and  $\zeta$ -, have not been associated with muscular dystrophy; although mutations in  $\epsilon$ -SG can cause diseases such as myoclonic dystonia. Deficiency or absence of  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -SG has been as well associated with dilated cardiomyopathy. In this regard, various studies have revealed the presence of alternate forms of SG complex in vascular smooth muscle and endothelium, and the relevance of these proteins in vascular physiology.*

## Complejo sarcoglicano-sarcospan

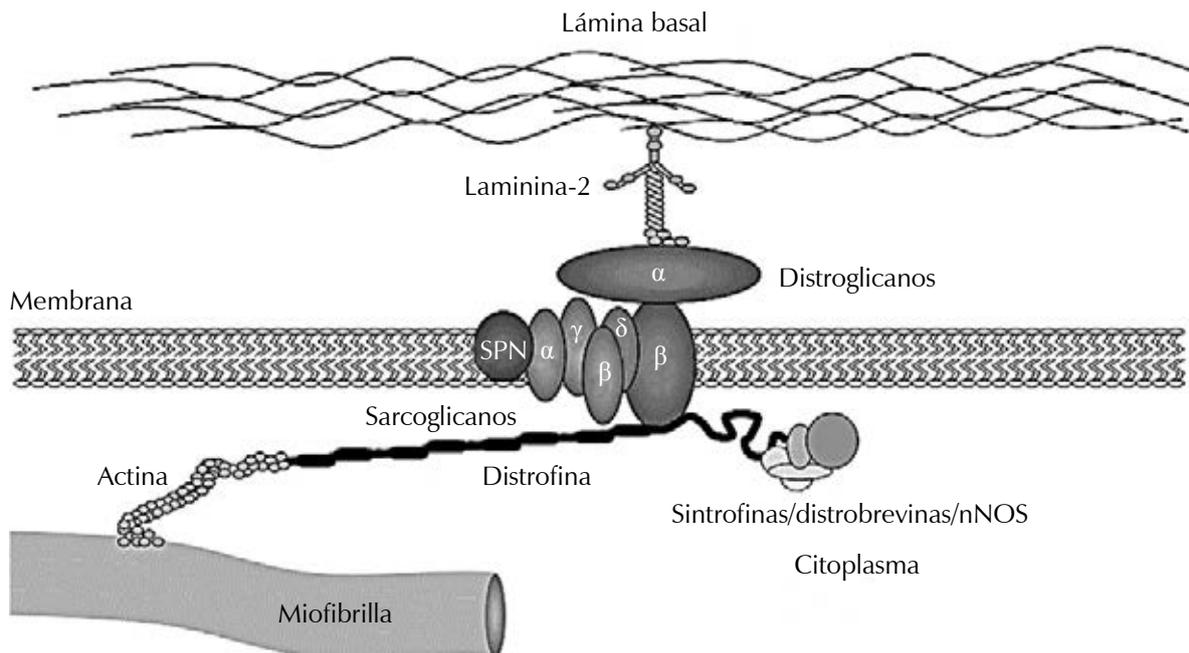
El complejo de proteínas asociadas a distrofina (DAPC) está conformado por un grupo de proteínas periféricas e integrales que proporcionan un vínculo estructural entre la matriz extracelular y el citoesqueleto de las células musculares<sup>1,2</sup> (Figura 1). El DAPC se encuentra localizado en el sarcolema<sup>3</sup> y las proteínas que lo conforman se organizan estructuralmente en tres subcomplejos distintos: (a) la familia de las distrofinas y otras proteínas citoesqueléticas asociadas, distrofina/utrofina/DRP2, distrobrevinas (subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ) y sintrofinas (subunidades  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ); (b) los distroglicanos (subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ), y (c) el subcomplejo sarcoglicano-sarcospan (SG-SSPN).<sup>4,5</sup>

El subcomplejo SG-SSPN, inicialmente caracterizado en el músculo esquelético, se encuentra compuesto de cuatro glicoproteínas transmembranales conocidas como  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -sarcoglicanos (SG) y una proteína denominada sarcospan (SSPN).<sup>6</sup> En el músculo liso y estriado,  $\epsilon$ -SG –una subunidad homóloga a  $\alpha$ -SG, pero de expresión ubicua– sustituye al  $\alpha$ -SG, conformando un distinto tipo de subcomplejo ( $\epsilon$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -G y SSPN).<sup>7</sup> También se ha descrito otro sarcoglicano,  $\zeta$ -SG, que

se sugiere está asociado al complejo constituido por  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\delta$ -SG.<sup>8</sup>

Una de las funciones del DAPC, como componente estructural del DAPC, es estabilizar la interacción entre la matriz extracelular y el citoesqueleto mediada por el complejo distroglicano,<sup>10</sup> y proteger a la fibra del daño mecánico durante el proceso de contracción.

Todos los SG tienen una topología similar en la membrana celular; cuentan con un largo dominio extracelular y un dominio citoplasmático corto, separados por un solo dominio transmembranal. La estructura primaria del  $\alpha$ - y  $\epsilon$ -SG indica que son proteínas transmembranales tipo I con la región carboxilo intracelular y la región amino extracelular, la cual cuenta con sitios de glicosilación.<sup>10</sup> Mientras tanto, las secuencias de aminoácidos de  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - y  $\zeta$ -SG corresponden a proteínas transmembranales tipo II con la región amino intracelular y la región carboxilo extracelular; adicionalmente, presentan tres sitios de glicosilación ligados a la región aminoterminal.<sup>11</sup> Los sitios consenso de glicosilación<sup>12</sup> para cada SG parecen afectar su estructura secundaria y terciaria, su oligomerización y su transporte hacia la membrana.<sup>13</sup>



**Figura 1.** Representación esquemática del modelo del DAPC (complejo mayor de proteínas asociadas con distrofina) en el músculo esquelético. Se muestran los sarcoglicanos ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -SG), sarcospan (SPN),  $\alpha$ - y  $\beta$ -distroglicanos, distrofina,  $\alpha$  y  $\beta 1$ -sintrofinas, laminina  $\alpha$ -2, distrobrevina y nNOS. El DAPC forma un puente que une a la matriz extracelular (laminina  $\alpha$ -2) con el citoesqueleto (filamentos de actina), el cual –se postula– estabiliza mecánicamente el sarcolema y lo protege del estrés durante el proceso de contracción.<sup>9</sup>

Estas proteínas cuentan, además, con sitios potenciales de fosforilación en su dominio citoplasmático; por ello, se propone que participan en procesos de transducción de señales.<sup>10,14,15</sup> En este sentido, se ha mostrado que  $\beta$ - $\gamma$ - y  $\delta$ -SG tienen un grupo de residuos de cisteína localizado en la región carboxilo terminal, lo cual corresponde a una estructura frecuentemente encontrada en receptores celulares<sup>16</sup> como el factor de crecimiento epidermal. Por su parte,  $\alpha$ - y  $\gamma$ -SG presentan fosforilación *in vitro* en residuos de tirosinas, lo cual se asocia con adhesión de células musculares<sup>17</sup> y también con regulación de rutas de señalización celular que involucran interacciones de dominios SH2.<sup>18</sup> Así mismo, el complejo SG-SSPN proporciona anclaje a la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS), en asociación con distrobrevina y sintrofina,<sup>19</sup> y regula, junto con integrinas, la adhesión a la matriz extracelular del músculo esquelético;<sup>20</sup>  $\alpha$ -SG tiene una función ecto-ATPasa que participa en la modulación de la concentración de calcio extracelular.<sup>21,22</sup>

## Sarcoglicanopatías

La presencia de mutaciones en los genes  $\alpha$ -  $\beta$ -  $\gamma$ - y  $\delta$ -SG causa las distrofias musculares de cintura autosómico-recesivas (LGMD-C) (*Cuadro I*),<sup>23</sup> mismas que, en su conjunto, se denominan «sarcoglicanopatías».<sup>12</sup> En el caso particular de mutaciones en los genes de  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -SG, se ha encontrado que también causan cardiomiopatía dilatada.<sup>24</sup> Por otra parte, las mutaciones en  $\varepsilon$ -SG se vinculan a la patología neurológica distonía mioclónica.<sup>25</sup>

En estas patologías, la ausencia de alguno de estos SG desestabiliza el complejo y genera la reducción o pérdida secundaria de los otros SG y de sarcospan<sup>12,26,27</sup> (*Figura 2*). Además de esto, se ha observado en modelos animales que la sobreexpresión de  $\gamma$ -SG genera un daño a la fibra muscular muy similar al

presentado cuando la misma proteína se encuentra deficiente;<sup>28</sup> esto sugiere que tanto la sobreexpresión como la regulación negativa de estos genes juegan un papel importante en la función celular. Debido a esto, se sugiere que la expresión de los genes SG está sometida a procesos transcripcionales altamente regulados.

La pérdida de  $\delta$ -SG conduce a la completa ausencia de  $\alpha$ -  $\beta$ - y  $\gamma$ -SG, a pesar de los niveles normales en sus respectivos transcritos. En contraste, la ausencia de  $\gamma$ -SG redujo, pero no eliminó la expresión de  $\alpha$ -  $\beta$ - y  $\delta$ -SG.<sup>30</sup> Por otro lado, inicialmente se postuló que los SG se localizaban exclusivamente en el sarcolema, pero algunos estudios de microscopía electrónica<sup>31</sup> e inmunofluorescencia<sup>32</sup> revelaron la presencia de  $\delta$ -SG,  $\delta$ -SG3 y  $\gamma$ -SG en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS), independiente de la expresión de distrofina. La isoforma  $\delta$ -SG3, que se origina a partir de procesamiento alternativo durante la transcripción de  $\delta$ -SG, cuenta con 10 nuevos aminoácidos en su extremo C-terminal que reemplazan los últimos 122 aminoácidos de  $\delta$ -SG.<sup>32</sup> En un estudio similar, el grupo de la Dra. Rachele Crosbie publicó que un procesamiento alternativo del transcrito de SSPN produce una isoforma denominada «microspan» ( $\mu$ SSPN), que se compone de dos dominios transmembrana y una nueva región C-terminal. Un análisis bioquímico reveló que  $\mu$ SSPN no está asociado con el DAPC del sarcolema y que su expresión no se ve afectada por la pérdida de distrofina.  $\mu$ SSPN se localiza dentro de las membranas del RS y la sobreexpresión forzada de esta proteína resultó en anomalías morfológicas de las estructuras de los túbulos T (TT) y del RS. Estudios posteriores de nuestro grupo de trabajo pusieron de manifiesto que las isoformas de  $\delta$ -SG pueden formar potenciales complejos con  $\gamma$ -SG y  $\mu$ SSPN, estabilizando su expresión en las membranas de los TT y del RS, y que estos complejos pueden participar en el mantenimiento

**Cuadro I.** Enfermedades asociadas con cada gen y proteína de los sarcoglicanos.

Gen	Proteína	KDa	Locus	Enfermedad	Cardiopatía
SGCDA	$\alpha$ -sarcoglicano	43	17q21	LGMD2D	-
SGCDB	$\beta$ -sarcoglicano	43	4q12	LGMD2E	+
SGCDG	$\gamma$ -sarcoglicano	35	13q12	LGMD2C	+
SGCDD	$\delta$ -sarcoglicano	35	5q33	LGMD2F	+
SGCDE	$\varepsilon$ -sarcoglicano	43	7q21	Distonía mioclónica	-
SGCDG	$\zeta$ -sarcoglicano	33	8p22	¿LGMD?	-

estable de las concentraciones de calcio citosólico en el músculo esquelético en reposo.<sup>33</sup> La ausencia de alguno de los miembros de estos complejos podría alterar la homeostasis del calcio intracelular y perturbar las propiedades mecánicas del músculo, participando así en la patogénesis de las distrofias musculares.

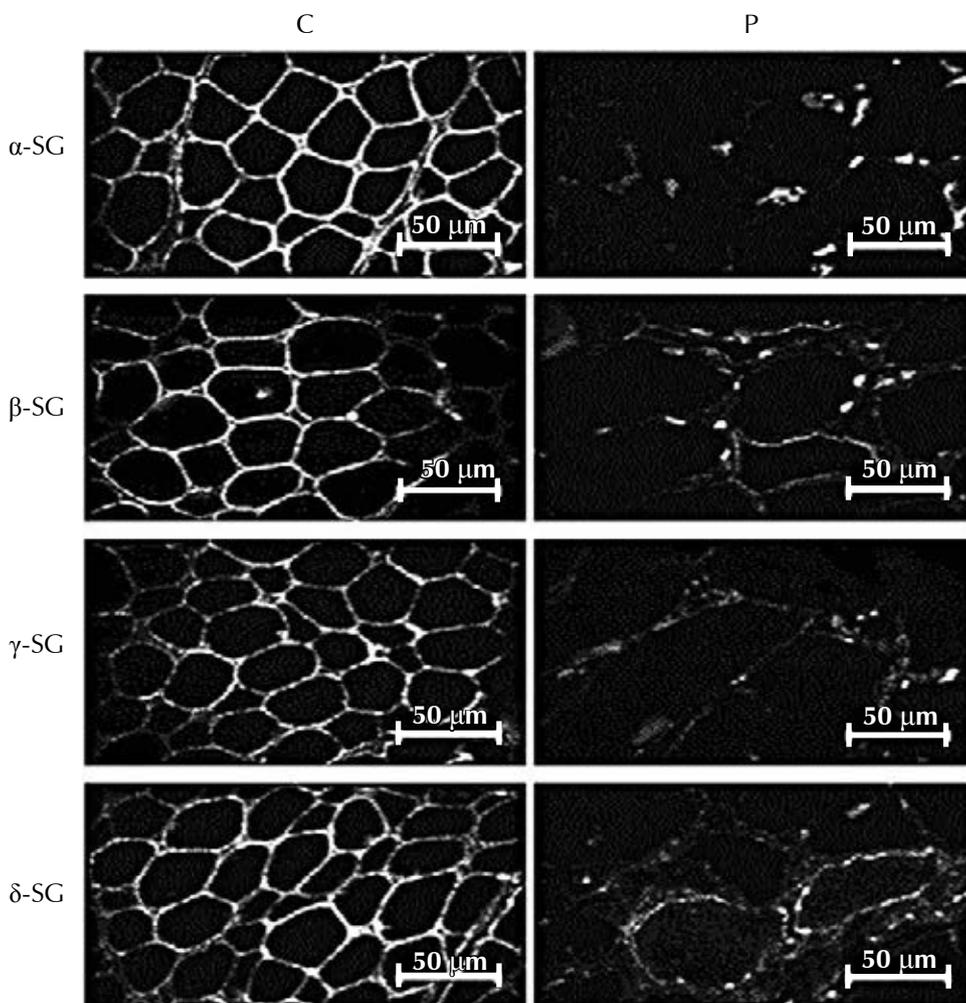
### Sarcoglicanos y cardiopatías

Se han desarrollado modelos animales deficientes en los  $\alpha$ -SG,<sup>34</sup>  $\beta$ -SG,<sup>35</sup>  $\gamma$ -SG<sup>36</sup> y  $\delta$ -SG<sup>27</sup> que han sido utilizados para entender mejor la fisiopatogenia de las sarcoglicanopatías. Los ratones deficientes en el  $\beta$ -SG o  $\delta$ -SG muestran una distrofia muscular grave progresiva similar a las patologías humanas LGMD2E y LGMD2F respectivamente, desarrollando grandes regiones de necrosis en tejido cardíaco.<sup>27</sup> La gravedad de estas distrofias se puede explicar con base en la importancia de los SG  $\beta$  y  $\delta$  durante la formación del

complejo. Existen casos en los que mutaciones en el  $\delta$ -SG son la causa de cardiomiopatía dilatada familiar o esporádica que no está relacionada a enfermedad muscular.<sup>37</sup>

Así mismo, los modelos animales para sarcoglicanopatías desarrollan cardiomiopatía dilatada, misma que se propone es causada por la pérdida completa del complejo SG-SSPN en músculo liso vascular. La ausencia del complejo en dicho tejido ocasiona que haya zonas de constricción (*Figura 3*), lo cual conduce a una lesión isquémica que da como resultado la aparición de áreas de necrosis y el inicio de la cardiomiopatía, acompañado de un agravamiento de la distrofia muscular.<sup>27,35</sup>

En lo que respecta a la caracterización del complejo SG-SSPN en el tejido vascular y a su participación en cardiomiopatías, los pocos trabajos realizados se han enfocado al estudio del músculo liso vascular y miocardiocitos. Existen evidencias que muestran



**Figura 2.**

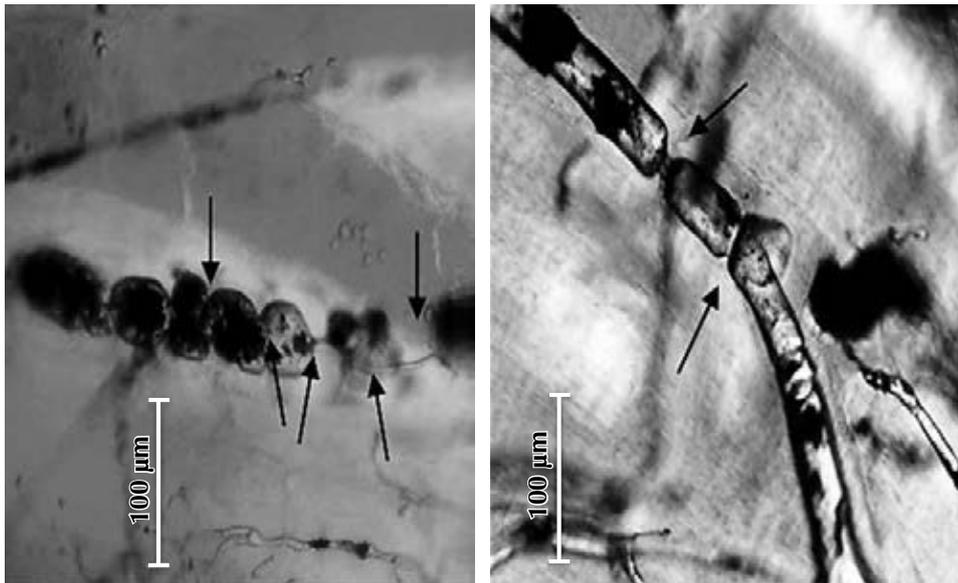
Deficiencia de  $\alpha$ -sarcoglicano ( $\alpha$ -SG). Inmunohistoquímicas que muestran la deficiencia secundaria de  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -SG en la membrana de la fibra muscular por ausencia primaria de  $\alpha$ -SG en un paciente con distrofia muscular de cinturas tipo 2D (LGMD-2D).<sup>29</sup>

la presencia de distrofina y utrofina como parte de formas alternativas de complejos DAP/UAP a lo largo de venas y arterias femorales de conejo;<sup>38</sup> y en 1999, Liu y Engvall mencionaron la presencia de alguna de las subunidades del complejo SG-SSPN en endotelio.

Otros estudios realizados en nuestro grupo de trabajo<sup>39</sup> teniendo como modelo los vasos del cordón umbilical humano han demostrado en el músculo liso

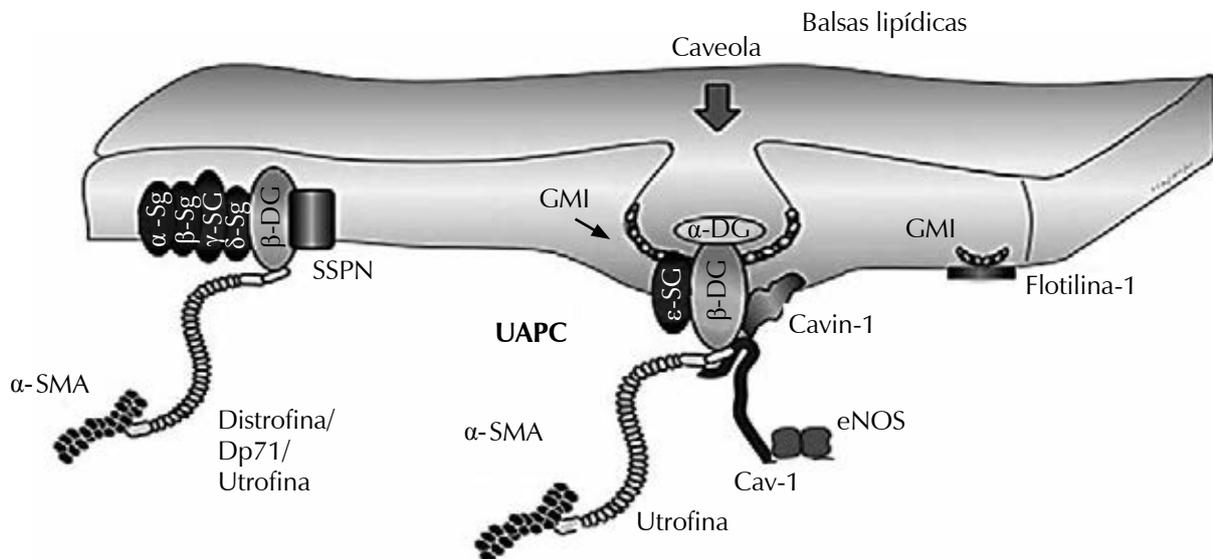
la presencia de los transcritos para los  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ -SG y SSPN, y a nivel de proteína, la presencia de los  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ -SG y SSPN. En endotelio, se observó la presencia de los transcritos para los  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ -SG y SSPN, y a nivel de proteína, solamente se detectó  $\epsilon$ -SG y SSPN.

Aunado a esto, se determinó la existencia de un complejo en los dominios caveolares y balsas lipídicas de células de músculo liso vascular de la arteria del



**Figura 3.**

Imagen de las arterias coronarias del ratón deficiente en el gen  $\delta$ -SG. Transparenciación de las arterias coronarias del modelo murino  $\delta$ -SG<sup>-/-</sup> perfundidas con microfil; muestra múltiples vasoconstricciones y adelgazamiento de los vasos (flechas).



**Figura 4.** Modelo propuesto del complejo de proteínas asociado con utrofina (UAPC) en balsas lipídicas con dominios caveolares del MLAUH. El esquema señala la existencia de un UAPC en la caveola vascular constituido por utrofina,  $\beta$ -DG,  $\epsilon$ -SG,  $\alpha$ -SMA, eNOS, cav-1 y cavin-1. La presencia de miembros del UAPC y DAPC en regiones no caveolares sugiere la existencia de complejos alternativos en otras regiones de la membrana celular.<sup>41</sup>

cordón umbilical humano (MLVAUH), conformado por utrofina,  $\beta$ -DG,  $\varepsilon$ -SG,  $\alpha$ -SMA, eNOS, cav-1 y cavina-1, el cual podría regular la actividad de eNOS y participar en la función vascular (Figura 4)<sup>40</sup> (Palma-Flores et al, 2014). Adicionalmente, en el mismo estudio se propuso la presencia de varios componentes del DAPC/UAPC en regiones diferentes a las balsas lipídicas, sugiriendo así la presencia de complejos alternativos en membranas con diferente composición lipídica del MLVAUH.

Mediante estudios similares, también se evidenció la presencia de un complejo de proteínas asociadas a utrofina (UAPC) en células endoteliales de vena de cordón umbilical humano (HUVEC), que está constituido de  $\varepsilon$ -SG  $\beta$ -DG, utrofina, Cav-1 y eNOS;<sup>42</sup> y se demostró que el estrés mecánico induce en estas células un incremento en el nivel de todas las proteínas del UAPC, aunado al aumento en la actividad de eNOS.<sup>42</sup> Asimismo, estudios más recientes pusieron de manifiesto la localización diferencial de complejos UAP en la membrana endotelial: uno en la región de las membranas caveolares y otros en sitios ajenos a las balsas lipídicas. En ambos casos, el estímulo mecánico indujo la liberación de la eNOS del UAPC y un incremento de su forma fosforilada activa.<sup>43</sup>

## Conclusiones

Es evidente la importancia del complejo SG-SSPN en la estructura y fisiología del músculo estriado y el tejido vascular. Una de las primeras funciones que se adjudicó a estas proteínas fue la de brindar estabilidad a las membranas celulares mediante un andamiaje que las proteja durante los procesos de contracción. Sin embargo, en un mismo tejido pueden coexistir distintos complejos SG-SSPN, tanto en membranas internas como externas, los cuales —se ha propuesto— también participan en procesos de transducción de señales. Con base en esto, es claro que los complejos SG-SSPN son plataformas de proteínas multifuncionales. El identificar los distintos complejos que forman estas proteínas y sus funciones es muy importante para entender mejor la fisiopatogenia de las distrofias musculares y cardiopatías asociadas a sus mutaciones. A partir de este conocimiento, se pueden comenzar a explorar potenciales terapias farmacológicas, genéticas y celulares.

## Bibliografía

1. Ervasti JM, Campbell KP. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *J Cell Biol.* 1993; 122: 809-823.
2. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies muscle. *Nerve.* 2000; 23: 1456-1471.
3. Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature.* 1989; 338: 259-262.
4. Ervasti JM, Campbell KP. Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex. *Cell.* 1991; 66: 1121-1131.
5. Campbell KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell.* 1995; 80: 675-679.
6. Crosbie RH, Heighmay J, Venzke DP, Lee JC, Campbell KP. Sarcospan the 25kDa transmembrane component of the dystrophin-glycoprotein complex. *J Biol Chem.* 1997; 272: 31221-31224.
7. Ettinger AJ, Feng G, Sanes JR. Epsilon-sarcoglycan, a broadly expressed homologue of the gene mutate in limb-girdle muscular dystrophy 2D. *J Biol Chem.* 1997; 272: 32534-32538.
8. Wheeler MT, Zarnegar S, McNally EM.  $\zeta$ -sarcoglycan, a novel component of the sarcoglycan complex, is reduced in muscular dystrophy. *Hum Mol Gen.* 2002; 18: 2147-2154.
9. Ramírez R. Análisis de la actividad del promotor a del gen de  $\alpha$ -sarcoglicano de ratón durante el desarrollo de células de músculo cardiaco [Tesis de doctorado]. México: Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM; 2015.
10. Hack AA, Groh M, McMally EM. Sarcoglycans in muscular dystrophy. *Micros Res Tech.* 2000; 48: 167-180.
11. Liu LA, Engvall E. Sarcoglycan isoforms in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1999; 272: 38171-38176.
12. Ozawa E, Noguchi S, Mizuno Y, Hagiwara Y, Yoshida M. From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 1998; 21: 421-438.
13. Shi W, Chen Z, Schottenfeld J, Stahl RC, Kunkel LM, Chan YM. Specific assembly pathway of sarcoglycans is dependent on beta- and delta-sarcoglycan. *Muscle Nerve.* 2004; 29: 409-419.
14. McNally EM, Pytel P. Muscle diseases: the muscular dystrophies. *Annu Rev Pathol.* 2007; 2: 87-109.
15. Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM. The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. *Circ Res.* 2004; 94: 1023-1031.
16. Matsamura K, Saito F, Yamada H, Hase A, Sunada Y, Shimizu T. Sarcoglycan complex: a muscular supporter of dystroglycan-dystrophin interplay? *Cell Mol Biol.* 1999; 45: 751-762.
17. Thompson TG, Chan YM, Hack AA, Brosius M, Rajala M, Lidov HG et al. Filamin-2 (FLN2): a muscle-specific sarcoglycan interacting protein. *J Cell Biol.* 2000; 148: 115-126.
18. Chardin P, Cussac D, Maignan S, Ducruix A. The Grb2 adaptor. *FEBS Lett.* 1995; 369: 47-51.
19. Yoshida M, Hama H, Ishikawa-Sakurai M, Imamura M, Mizuno Y, Araishi K et al. Biochemical evidence for association of dystrobrevin with the sarcoglycan-sarcospan

- complex as a basis for understanding sarcoglycanopathy. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1033-1040.
20. Yoshida T, Pan Y, Hanada H, Iwata Y, Shigekawa M. Bidirectional signaling between sarcoglycans and the integrin adhesion system in cultured L6 myocytes. *J Biol Chem.* 1998; 273: 1583-1590.
  21. Betto R, Senter L, Ceoldo S, Tarricone E, Biral D, Salviati G. Ecto-ATPase activity of alpha-sarcoglycan (adhalin). *J Biol Chem.* 1999; 274: 7907-7912.
  22. Sandonà D, Gastaldello S, Martinello T, Betto R. Characterization of the ATP-hydrolysing activity of alpha-sarcoglycan. *Biochem J.* 2004; 381: 105-112.
  23. Ozawa E, Yoshida M, Suzuki A, Mizuno Y, Hagiwara Y, Noguchi S. Dystrophin associated proteins in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 1995; 4: 1711-1716.
  24. Sakamoto A, Ono K, Abe M, Jasmin G, Eki T, Murakami Y et al. Both hypertrophic and dilated cardiomyopathies are caused by mutation of the same gene, delta-sarcoglycan in hamster: an animal model of disrupted dystrophin-associated glycoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 13873-13878.
  25. Nishiyama A, Endo T, Takeda S, Imamura M. Identification and characterization of epsilon-sarcoglycans in the central nervous system. *Mol Brain Res.* 2004; 125: 1-12.
  26. Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Nonaka I, Hirai S et al. Sarcoglycan complex is selectively lost in dystrophic hamster muscle. *Am J Pathol.* 1995; 146: 530-536.
  27. Coral-Vázquez R, Cohn RD, Moore SA, Hill JA, Weiss RM, Davisson RL et al. Disruption of the sarcoglycan-sarcospan complex in vascular smooth muscle: a novel mechanism for cardiomyopathy and muscular dystrophy. *Cell.* 1999; 98: 465-474.
  28. Zhu X, Hadhazy M, Groh ME, Wheeler MT, Wollmann R, McNally EM. Overexpression of gamma-sarcoglycan induces severe muscular dystrophy. Implications for the regulation of sarcoglycan assembly. *J Biol Chem.* 2001; 276: 21785-21790.
  29. Roque-Ramírez B. Diagnóstico de distrofias musculares a través de detección de proteínas: distrofias musculares de Duchenne/Becker y de cinturas [Tesis de licenciatura]. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM; 2006.
  30. Hack AA, Lam MY, Cordier L, Shoturma DI, Ly CT, Hadhazy MA et al. Differential requirement for individual sarcoglycans and dystrophin in the assembly and function of the dystrophin glycoprotein complex. *J Cell Sci.* 2000; 113: 2535-2544.
  31. Ueda H, Ueda K, Baba T, Ohno S. Delta- and gamma-sarcoglycan localization in the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *J Histochem Cytochem.* 2001; 49: 529-538.
  32. Estrada FJ, Mornet D, Rosas-Vargas H, Angulo A, Hernández M, Becker V et al. A novel isoform of murine Delta-sarcoglycan localized in sarcoplasmic reticulum. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340: 865-871.
  33. Solares-Pérez A, Álvarez R, Crosbie H, Ortega A, Coral-Vázquez RM. Altered calcium pump and secondary deficiency of  $\gamma$ -sarcoglycan and microspan in sarcoplasmic reticulum membranes isolated from  $\delta$ -sarcoglycan knockout mice. *Cell Calcium.* 2010; 48: 28-36.
  34. Duclos F, Straub V, Moore SA, Venzke DP, Hrstka RF, Crosbie RH et al. Progressive muscular dystrophy in alpha-sarcoglycan deficient mice. *J Cell Biol.* 1998; 142: 1461-1471.
  35. Durbeej M, Cohn RD, Hrstka F, Moore SA, Allamand V, Davidson BL et al. Disruption of beta-sarcoglycan gene reveals pathogenetic complexity of limb-girdle muscular dystrophy type 2E. *Mol Cell Biol.* 2000; 5: 141-151.
  36. McNally EM, Passos-Bueno MR, Bonnemann CG, Vainzof M, de Sa Moreira E, Lidov HG et al. Mild and severe muscular dystrophy caused by a single gamma-sarcoglycan mutation. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 1040-1047.
  37. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, Zintz C, Titus J, Muhonen L et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2000; 106: 6556-6562.
  38. River F, Robert A, Hugon G, Mornet D. Different utrophin and dystrophin properties related to their vascular smooth muscle distributions. *FEBS Lett.* 1997; 408: 94-98.
  39. Ramírez-Sánchez I, Rosas-Vargas H, Ceballos G, Salamanca F, Coral-Vázquez RM. Expression analysis of the SG-SSPN complex in smooth muscle and endothelial cells of human umbilical cord vessels. *J Vasc Res.* 2005; 42: 1-7.
  40. Palma-Flores C, Ramírez-Sánchez I, Rosas-Vargas H, Canto P, Coral-Vázquez RM. Description of a new utrophin-associated protein complex in caveolae domains of human artery smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta Biomembranes.* 2014; 1838: 1047-1054.
  41. Palma-Flores C. Descripción de un complejo de proteínas asociado a utrofina en balsas lipídicas del músculo liso de arteria umbilical humana: modulación de eNOS/cGMP mediante el complejo UAP [Tesis de doctorado]. México: Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM; 2014.
  42. Ramírez-Sánchez I, Ceballos-Reyes G, Rosas-Vargas H, Cerecedo-Mercado D, Salamanca Fabio, Coral-Vázquez RM. Expression and function of utrophin-associated protein complex in stretched endothelial cells: dissociation and activation of eNOS. *Front Biosci.* 2007; 12: 1956-1962.
  43. Ramírez-Sánchez I, Mendoza-Lorenzo P, Zentella-Dehesa A, Méndez-Bolaina E, Lara-Padilla E, Ceballos-Reyes G et al. Caveolae and noncaveolae lipid rafts microdomains of HUVEC contain utrophin-associated protein complexes. *Biochimie.* 2012; 94: 1884-1890.