

## Éditorial

### Récepteurs couplés aux protéines G Le début d'une nouvelle ère pour l'innovation thérapeutique

Antoine Bril, Murielle Combettes, Valérie Audinot

► Les découvertes majeures réalisées dans la connaissance de la biologie des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) au cours des dernières années ouvrent de nombreuses perspectives dans le champ de l'innovation thérapeutique (→), comme le souligne Michel Bouvier dans son éditorial [1].

(→) Voir page 801 de ce numéro

Les synthèses de ce numéro de *médecine/sciences* ont pour objectif d'illustrer comment les recherches biologiques sur les RCPG permettent d'élaborer de nouvelles hypothèses susceptibles de conduire à l'identification de nouveaux médicaments.

#### Une caractérisation rendue possible par l'ingénierie cellulaire

La faible abondance tissulaire des RCPG, déjà anticipée par les calculs et modèles proposés par Clark en 1933 [2], représente encore de nos jours une difficulté technologique majeure, préliminaire à toutes analyses biochimique et structurale. C'est pourquoi, les méthodes d'expression, de production, de purification, présentées par J.L. Banères et B. Mouillac [3] (→) sont essentielles. Le développement d'outils biologiques adaptés est un point de départ clé à toute recherche de physiologie et de pharmacologie. Ce travail précis est la condition sans laquelle l'étude des voies de sélectivité fonctionnelle et de biologie structurale des RCPG ne serait pas devenue possible.

(→) Voir page 837 de ce numéro

#### Allostérie et dimérisation : nouvelles voies de complexité, mais aussi de spécificité thérapeutique

Les synthèses de J.A. Sebag et J. Pantel [4] (→) et de J.L. Galzi et B. Ilien [5] (→) présentent les avancées obtenues sur la compréhension de la régulation des RCPG par un modulateur allostérique. L'analyse de la biologie intégrée des RCPG, qui dépend du contexte cellulaire ou de la condition physiologique considérée, offre des possibilités de modulation illimitées, en fonction des tissus ou des situations pathologiques. La régulation allostérique des RCPG s'exerce

(→) Voir pages 845 et 852 de ce numéro

par l'intermédiaire de site(s) spécifique(s) au niveau du récepteur, différent(s) du site de fixation du ligand endogène. Les modulateurs allostériques présentent le potentiel d'apporter une efficacité dépendante du contexte physiopathologique, en modulant les voies de signalisation mises en œuvre en présence du ligand endogène. De plus, par le recrutement de protéines associées, intracellulaires ou membranaires, et la mise en œuvre de voies de signalisation préférentielles, le RCPG peut être responsable d'une sélectivité fonctionnelle, aussi appelée signalisation biaisée.

La sélectivité fonctionnelle des RCPG peut également passer par l'association de deux ou plusieurs RCPG. C'est le phénomène de dimérisation ou d'oligomérisation qui est résumé dans la synthèse de J. Kniazeff et J.P. Pin [6] (→).

(→) Voir page 858 de ce numéro

En agissant sur l'efficacité du couplage du RCPG aux protéines G, ou en favorisant une voie de signalisation par rapport à une autre, l'oligomérisation des RCPG peut être à l'origine d'une nouvelle structure moléculaire (dimère, oligomère), pour laquelle une signalisation cellulaire différente et spécifique d'un contexte donné devra être étudiée. Une telle approche augmente la complexité de la recherche, mais offre de nombreuses opportunités pour la découverte de nouvelles approches à visée thérapeutique, d'autant plus qu'elle est rendue possible par l'avènement des technologies de criblage cellulaire.

Un cas particulier de l'oligomérisation des RCPG est décrit par R. Jockers *et al.* [7] (→).

(→) Voir page 864 de ce numéro

Il concerne le couplage des RCPG humains et des récepteurs viraux. En partant du constat que, d'une part, de nombreux récepteurs orphelins, c'est-à-dire dépourvus de ligands endogènes connus, sont uniquement identifiés par leur structure à sept domaines transmembranaires et que, d'autre part, certaines de ces protéines sont aussi exprimées dans la membrane de virus comme celui de l'herpès ou du VIH (virus de l'immunodéficience humaine), R. Jockers *et al.* [7] montrent que le phénomène d'oligomérisation s'étend à la relation entre cellule virale et cellule hôte. Cette oligomérisation entre protéines humaines



et virales devrait permettre de mieux comprendre les relations entre la cellule hôte et le virus, et également de créer des médicaments nouveaux visant des pathologies pour lesquelles les besoins thérapeutiques restent majeurs.

### Biologie structurale des RCPG : compréhension moléculaire de leur mécanisme d'activation

Les synthèses de S. Granier [8] (→) et de G. Lebon et C.G. Tate [9] (→)

(→) Voir pages 870

et 876 de ce numéro

résumant les données acquises récemment sur la biologie structurale des RCPG. La recherche de molécules thérapeutiques, bien que dépendant toujours des stratégies classiques de criblage biochimique ou cellulaire, est de plus en plus associée à une approche de biologie structurale, afin d'étudier, à l'échelon moléculaire, les interactions entre le ligand et sa cible. Les travaux sur les récepteurs mu et delta des opiacés décrits dans la synthèse de S. Garnier montrent comment la structure tridimensionnelle de récepteurs permet de préciser le positionnement d'antagonistes, ainsi que la conformation de dimères. De même, G. Lebon et C.G. Tate, en décrivant la structure des états activés ou non des RCPG, montrent combien sont précieuses les études de cristallographie aux rayons X pour non seulement préciser les changements conformationnels associés à la présence de ligands, mais aussi pour identifier des composés modulateurs des RCPG. De manière intéressante, un article publié, alors que ce numéro de *médecine/sciences* est sous presse, propose des bases structurales à la régulation allostérique du récepteur A<sub>2A</sub> de l'adénosine et montre l'importance de l'environnement lipidique de ce récepteur [10].

Les nouveaux concepts d'allostérie et de dimérisation, alliés à des technologies de plus en plus moléculaires, en particulier la biologie structurale, ouvrent de nouvelles perspectives de recherche thérapeutique.

### G-protein-coupled receptors, the beginning of a new era for therapeutic innovation

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Bouvier M. Métaphores, nomenclature et nouveaux paradigmes de signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 801-3.
2. Aronson JK. Concentration-effect and dose-response relations in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 255-7.
3. Banères JL, Mouillac B. Manipulation des RCPG : expression, purification et stabilisation *in vitro*. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 837-44.
4. Sebag JA, Pantel J. Ciblage thérapeutique des récepteurs couplés aux protéines G : la voie allostérique. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 845-51.
5. Galzi JL, Ilien B. Les récepteurs couplés aux protéines G : des régulateurs allostériques du métabolisme cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 852-7.
6. Kniazeff J, Pin JP. Des dimères et des oligomères de RCPG, oui mais pourquoi ? Le récepteur GABA<sub>B</sub> sous interrogatoire. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 858-63.
7. Jockers R, Ghabou F, Tadagaki K, Kamal M. Oligomérisation des protéines humaines et virales à sept domaines transmembranaires : nouvelle stratégie virale pour manipuler la cellule hôte. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 864-9.
8. Granier S. Structure des récepteurs mu et delta des opiacés. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 870-5.
9. Lebon G, Tate CG. Les récepteurs couplés aux protéines G dans la lumière. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 876-82.
10. Liu W, Chun E, Thompson AA, et al. Structural basis for allosteric regulation of GPCRs by sodium ions. *Science* 2012 ; 337 : 232-6.

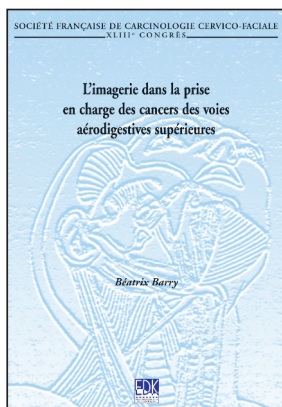


A. Bril, M. Combettes, V. Audinot  
IRIS et IDRS  
50, rue Carnot,  
92284 Suresnes Cedex, France  
[antoine.bril@fr.netgrs.com](mailto:antoine.bril@fr.netgrs.com)

### TIRÉS À PART

A. Bril

## Bon de commande



À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris  
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'imagerie dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**  
 Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |