

## Éditorial

# Métaphores, nomenclature et nouveaux paradigmes de signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G

Michel Bouvier

► Bien que le concept de récepteurs membranaires date de la fin du XIX<sup>e</sup> et du début du XX<sup>e</sup> siècle, avec les travaux de Ehrlich, Langley, Alhquist et d'autres [1], et que l'identification d'une sous-famille de récepteurs interagissant avec des protéines liant les nucléotides guanylés (protéines G) remonte aux années 1960 [2], l'étude des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) demeure plus actuelle que jamais. Les RCPG, qui sont la cible de plus de 30 % des médicaments prescrits, continuent de nous révéler de nouveaux aspects de leur mode de fonctionnement, ce qui laisse présager qu'ils seront, pour de nombreuses années encore, des candidats de choix pour le développement de nouveaux médicaments, plus actifs et adaptés à de nouvelles indications cliniques.

Avec plus de 800 membres, les RCPG constituent la plus grande famille de protéines membranaires impliquées dans le transfert d'information de part et d'autre des membranes biologiques. Ils reconnaissent et traduisent l'information portée par une très grande diversité de signaux, incluant la lumière, des molécules odorantes, des ions, des acides aminés, des amines biogènes, des lipides, des peptides et des glycoprotéines. Acteurs centraux dans l'élaboration des réponses aux hormones et aux neurotransmetteurs, ils sont au cœur de processus aussi variés que la vision, l'olfaction, le goût, la croissance cellulaire, le chimiotactisme et l'entrée cellulaire de certains virus et bactéries. Il n'est donc pas étonnant qu'ils aient été, et demeurent, un sujet d'étude riche qui continue de fasciner de nombreux chercheurs. La représentation classique des RCPG est celle de protéines à sept domaines transmembranaires qui, lorsqu'elles sont liées par leurs ligands respectifs, peuvent activer une protéine G hétérotrimérique, laquelle, à son tour, module l'activité d'enzymes, de canaux, de transporteurs ou d'autres effecteurs, enclenchant ainsi une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à une réponse biologique. Les travaux réalisés au cours de ces dernières années, exploitant les outils de la biochimie, de la biologie moléculaire et cellulaire et, plus récemment, de la biologie structurale, ont permis d'affiner et dans certains

cas de bouleverser nos idées reçues au sujet des RCPG, avec des implications importantes pour le développement de nouveaux médicaments.

### De la métaphore statique de la clé et de la serrure...

Pour citer Richard Lewontin [3] « Il n'est pas possible de faire de la science sans utiliser un langage rempli de métaphores [...] le prix à payer est une éternelle vigilance. » Une des métaphores souvent utilisée pour décrire les RCPG est celle de la clé et de la serrure : le ligand est une clé qui, en se liant au récepteur, fait passer la serrure d'une position fermée (récepteur inactif) à une position ouverte (récepteur actif). Cette image, souvent utilisée encore dans les livres et textes de références, est malheureusement assez éloignée de la réalité. La nomenclature connaît, elle aussi, ses dangers. En nommant les récepteurs à sept domaines transmembranaires « récepteurs couplés aux protéines G », nous avons *de facto* fixé leur mode de fonctionnement, excluant qu'ils puissent agir indépendamment des protéines G. Poussant plus loin cette forme de nomenclature un peu étroite, nous en sommes venus à identifier les récepteurs en fonction du type de protéine G qu'ils contrôlent : récepteur Gs, Gi, Gq, etc.

### ...au concept de sélectivité fonctionnelle des RCPG

Contrairement à cette vision assez statique et linéaire proposée par la métaphore de la serrure et la nomenclature utilisée pour les RCPG, les travaux des dernières années ont clairement démontré que : (1) les récepteurs oscillent spontanément entre des conformations inactives et actives, et que les ligands favorisent/stabilisent ces formes actives (agonistes) ou inactives (agonistes inverses) selon leur efficacité relative [4, 5] ; et (2) un récepteur donné peut engager plusieurs protéines G distinctes en plus d'autres partenaires (la  $\beta$ -arrestine étant la mieux étudiée) qui peuvent orchestrer une signalisation indépendante des

protéines G [6, 7]. Confirmant la diversité et la plasticité des voies de signalisation qui peuvent être engagées par un RCPG, nous savons maintenant qu'un ligand peut être un agoniste pour une voie de signalisation, tout en étant un agoniste inverse pour une autre voie engagée par le même récepteur. Ainsi, les RCPG peuvent adopter plusieurs conformations actives différentes qui présentent plus ou moins d'affinité pour diverses voies de signalisation. Ce concept, connu sous le nom de « sélectivité fonctionnelle » ou de « signalisation biaisée par le ligand » [8], pose de nouveaux défis pour le développement des méthodes de découverte de nouveaux médicaments qui soient adaptées à cette nouvelle réalité. Cette dimension plurielle de l'efficacité de signalisation des RCPG offre toutefois de nouvelles opportunités pour le développement de médicaments plus efficaces et ayant moins d'effets indésirables, en ciblant sélectivement les voies de signalisations importantes pour leur action thérapeutique.

La constatation que, contrairement à ce qui était généralement admis, les RCPG ne sont pas que des protéines monomériques, mais peuvent former des dimères, voire des oligomères de plus grande taille, offre aussi de nouvelles perspectives pour le développement de thérapies innovantes [9, 10]. En particulier, l'existence d'hétérodimères formés de sous-types de récepteurs distincts, qui acquièrent des propriétés pharmacologiques et de signalisation différentes de celles de chacun des protomères, ouvre la porte au développement de composés qui ciblent sélectivement certains hétérodimères pour des indications cliniques précises. Pour ce faire, une meilleure compréhension des déterminants moléculaires et structuraux contrôlant la sélectivité de l'hétérodimérisation sera indispensable.

### **Vers la résolution structurale des déterminants moléculaires de la sélectivité de signalisation des RCPG**

Jusqu'à tout récemment, la biologie structurale était la parente pauvre de la recherche sur les RCPG. Bien que ces derniers aient été découverts il y a plus de 40 ans, il a fallu attendre le début des années 2000 pour obtenir la première structure 3D de haute résolution : celle du récepteur de la lumière, la rhodopsine [11]. Sept ans de plus ont été nécessaires avant que la structure du premier RCPG liant un ligand diffusible, le récepteur  $\beta$ 2-adrénérique, ne soit révélée [12-14]. Depuis, nous sommes les témoins d'une véritable explosion, et 45 structures pour 11 RCPG différents ont été publiées au cours des cinq dernières années. Ces percées, permises par des avancées technologiques importantes en ingénierie et purification des protéines membranaires de même qu'en cristallologie, ont révélé une diversité inattendue des modes de liaison des ligands et d'activation des récepteurs.

Une des grandes surprises réside dans l'observation que les structures obtenues pour les récepteurs liés par un ago-

niste, un antagoniste ou un agoniste inverse, sont très similaires et représentent des conformations inactives [15]. En effet, des structures actives n'ont pu être observées qu'en présence d'un agoniste et d'une protéine G (ou d'un anticorps mimant la protéine G) simultanément [16, 17], indiquant que le maintien d'une conformation active d'un récepteur nécessite à la fois des contraintes allostériques fournies par la liaison du ligand et de la protéine G. Cette découverte a des implications importantes dans le contexte du concept de sélectivité fonctionnelle évoqué ci-dessus. En effet, il est probable qu'une connaissance des diverses conformations actives d'un RCPG nécessitera la co-cristallisation des récepteurs avec les différents effecteurs qu'ils peuvent engager. Une telle résolution structurale des déterminants moléculaires de la sélectivité de signalisation est maintenant à portée de main et devrait faciliter la conception de ligands ciblant spécifiquement certains modes de signalisation.

Par ailleurs, la cristallisation de plusieurs RCPG sous forme de dimères a confirmé la réalité structurale de la dimérisation. La résolution de certaines de ces structures oligomériques offre une base moléculaire pouvant expliquer les régulations allostériques de l'activité d'un RCPG au sein d'un dimère. De plus, les structures des récepteurs de la chimiokine CXCR4 et des récepteurs  $\mu$ - et  $\kappa$ -opioïdes, nouvellement résolues, révèlent des interfaces de dimérisation offrant de nouvelles cibles pour la conception de molécules pouvant moduler le processus d'oligomérisation et, ainsi, contrôler allostériquement l'activité des récepteurs [18-20].

Bien que les nouveaux paradigmes mis à jour pour les RCPG puissent effrayer les plus timorés par le niveau de complexité qu'ils permettent d'imaginer, il importe de ne pas confondre complexité et complications. Il n'est pas étonnant qu'un système biologique qui est au cœur de tant de réponses importantes ait évolué vers un niveau de complexité qui permette une grande plasticité tout en maintenant une grande fidélité de communication. Pour paraphraser Darwin, il y a une certaine grandeur à envisager le fonctionnement des RCPG sous cet angle. Bien que les défis et opportunités offerts par les récentes avancées puissent paraître étourdissants, nous avons toutes les raisons de croire que les outils développés au cours des dernières années nous permettront d'exploiter de façon productive ces connaissances pour développer de nouvelles classes de médicaments qui seront plus adaptés aux nombreux besoins médicaux non comblés à ce jour.

### **Metaphors, naming and new signaling paradigms by G-protein-coupled receptors**

#### **LIENS D'INTÉRÊT**

*L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.*

## RÉFÉRENCES

- Maehle AH, Prüll CR, Halliwell RF. The emergence of the drug receptor theory. *Nat Rev Drug Discov* 2002 ; 1 : 637-41.
- Hill SJ. G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br J Pharmacol* 2006 ; 147 : S27-37.
- Lewontin R. *La triple hélice*. Paris : Seuil, 2003 : 154 p.
- Chidiac P, Hébert T, Dennis M, Bouvier M. Inverse agonist activity of  $\beta$ 2-adrenergic antagonists. *Mol Pharmacol* 1994 ; 45 : 490-9.
- Bond RA, Bouvier M. Inverse agonists and G protein-coupled receptors. In : Leff P, ed. *Receptor-based drug design*, chap. 16. New York : Marcel Dekker Inc., 1998 : 363-77.
- Azzi M, Charest P, Angers S, et al.  $\beta$ -arrestin-dependent activation of MAPK pathway by  $\beta$ 2-adrenergic receptor inverse agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 11406-11.
- Kenakin TP. Collateral efficacy in drug discovery: taking advantage of the good (allosteric) nature of 7TM receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2007 ; 28 : 407-15.
- Galandrin S, Oligny-Longpré G, Bouvier M. The evasive nature of drug efficacy : implications for drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2007 ; 28 : 423-30.
- Angers S, Salahpour A, Bouvier M. Dimerization: an emerging concept for G protein-coupled receptors, ontogeny and function. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002 ; 42 : 409-35.
- Smith NJ, Milligan G. Allosterity at G protein-coupled receptor homo- and heteromers: uncharted pharmacological landscapes. *Pharmacol Rev* 2010 ; 62 : 701-25.
- Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al. Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science* 2000 ; 289 : 739-45.
- Cherezov V, Rosenbaum DM, Hanson MA, et al. High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science* 2007 ; 318 : 1258-65.
- Rasmussen SG, Choi HJ, Rosenbaum DM, et al. Crystal structure of the human beta2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* 2007 ; 450 : 383-7.
- Rosenbaum DM, Cherezov V, Hanson MA, et al. GPCR engineering yields high-resolution structural insights into beta2-adrenergic receptor function. *Science* 2007 ; 318 : 1266-73.
- Onaran H.A, Costa T. Where have all the active receptor states gone? *Nat Chem Biol* 2012 ; 8 : 674-7.
- Rasmussen SG, Choi HJ, Fung JJ, et al. Structure of a nanobody-stabilized active state of the beta2 adrenoceptor. *Nature* 2011 ; 469 : 175-80.
- Rasmussen SG, DeVree BT, Zou Y, et al. Crystal structure of the beta2 adrenergic receptor-Gs protein complex. *Nature* 2011 ; 477 : 549-55.
- Wu B, Chien EY, Mol CD, et al. Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists. *Science* 2010 ; 330 : 1066-71.
- Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS. Crystal structure of the micro-opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature* 2012 ; 485 : 321-6.
- Wu H, Wacker D, Mileni M, et al. Structure of the human kappa-opioid receptor in complex with JDTic. *Nature* 2012 ; 485 : 327-32.



M. Bouvier  
 Département de biochimie  
 Institut de recherche en immunologie et oncologie  
 Université de Montréal  
 CP 6128, Succursale Centre-Ville  
 H3C 3J7 Montréal (Québec) Canada  
[michel.bouvier@umontreal.ca](mailto:michel.bouvier@umontreal.ca)

## TIRÉS À PART

M. Bouvier



# AFIRNe

Association Franco-Israélienne  
 Recherche en Neurosciences

## LA COULEUR DE LA PENSÉE

Une exposition exceptionnelle en plein air d'images du cerveau associées à des œuvres d'art à Paris, Place du Palais Royal du 10 au 31 octobre 2012

Cette **exposition**, constituée de grands panneaux où sont juxtaposées des **représentations visuelles du cerveau** en grand format et des **œuvres d'art moderne** de maîtres tels que Klee, Miro, Dali, Kandinsky..., sera le point culminant d'une série d'événements autour de **l'Art et du Cerveau** organisée par l'Université de Jérusalem et l'AFIRNe (Association Franco-Israélienne pour la Recherche en Neurosciences) avec le soutien de la Mairie de Paris.

Ces représentations visuelles de différents niveaux de structures cérébrales sont obtenues par des techniques sophistiquées combinant microscopie électronique, modélisation, optique, génétique et résonance magnétique. Cette technique nommée **Brainbow**, a été inventée par le professeur Lichtman à Harvard.

Les couleurs vives de ces images semblent tirer « leur inspiration » d'œuvres d'art moderne. Depuis le 4 août et jusqu'au 10 septembre 2012, la *Couleur de la Pensée* est présentée à Deauville sur les Planches. Elle aura également lieu à Lisbonne du 25 septembre au 25 octobre 2012, ainsi qu'à Londres, Cannes, Nice, Berlin, Genève, Zurich, Bruxelles, Jérusalem, Madrid, Tel Aviv, Chicago et Sao Paulo en 2013.

Parmi nos partenaires en France : l'Inserm, l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épinrière (ICM), l'École de Neurosciences de Paris (ENP), le Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), l'École Normale Supérieure (ENS) et son Institut de Biologie (IBENS).

La Mairie de Paris soutient cette exposition.

L'Université de Jérusalem remercie le mécène de cette exposition, JCDecaux, ainsi que les sponsors : Numéricable, la Société Générale, Sixt, Metrobus, Christie's, la SNCF et Akadem.

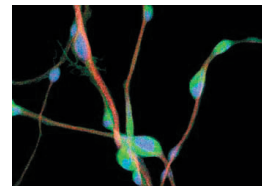


Photo de Hadas Erez et Micha E. Spira - Université de Jérusalem



Slim and Dark (1990), Piero Dorazio

### Contacts

AFIRNe / Université de Jérusalem - Europe  
 Clara Sitruk  
 Coordinatrice du projet «Art et Cerveau»  
[csitruk@uhjerusalem.org](mailto:csitruk@uhjerusalem.org)  
 Tél : 01 72 89 96 99

### Relations Presse - Relations Publiques

Laurence Phitoussi Communication  
 51 rue de Seine - 75006 Paris  
[uhj@phitoussicom.com](mailto:uhj@phitoussicom.com)  
 Tél : 01 58 18 60 30

### Pour plus d'informations

Université de Jérusalem : [fhu.org](http://fhu.org)  
 l'AFIRNe : [afirne.org](http://afirne.org)