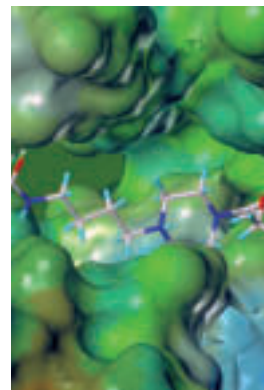


> Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) ou récepteurs à 7 domaines transmembranaires (7TM) représentent la plus grande famille de protéines de la surface cellulaire. Cette famille de protéines contrôle de nombreux processus physiologiques. Son implication dans de nombreuses pathologies fait de cette classe de protéines la cible d'environ 50 % des médicaments couramment prescrits aujourd'hui. Cependant, malgré les efforts réalisés par la recherche académique et l'industrie, une centaine de RCPG sont encore orphelins. Ces derniers présentent donc un intérêt particulier puisqu'ils constituent autant de cibles potentielles pour la découverte de nouvelles drogues. Les stratégies de recherche concernant les RCPG orphelins ont consisté essentiellement en l'identification de leurs ligands naturels. Tout comme dans le cas de certains récepteurs orphelins nucléaires, des données récentes ont montré que des RCPG orphelins peuvent réguler, par hétérodimérisation et indépendamment d'un ligand, la fonction d'autres récepteurs ayant un ligand connu. Cette caractéristique permettrait, d'une part, de mieux comprendre la diversité extraordinaire offerte par les RCPG et, d'autre part, d'ouvrir de nouvelles perspectives concernant l'identification de la fonction de ces RCPG orphelins, quels que soient les domaines thérapeutiques considérés. <

## **L'hétéro- dimérisation des récepteurs couplés aux protéines G** **Une nouvelle voie vers la découverte de fonctions pour les récepteurs orphelins ?**

**Angélique Levoye, Ralf Jockers**



Institut Cochin,  
 Université Paris Descartes,  
 CNRS (UMR 8104), Département  
 de Biologie Cellulaire,  
 Paris, France et Inserm,  
 U567, Paris, France.

[jockers@cochin.inserm.fr](mailto:jockers@cochin.inserm.fr)

A. Levoye (adresse actuelle) :  
 Institut Pasteur, Laboratoire de  
 pathogénie virale moléculaire,  
 Inserm U819,

Département de Virologie,  
 28, rue du Docteur Roux,  
 75724 Paris, France.

[levoye@pasteur.fr](mailto:levoye@pasteur.fr)

organismes a permis d'une part, d'établir la représentativité des RCPG et, d'autre part, de classer ces récepteurs dans différentes familles sur la base de leur homologie de séquence. Chez les vertébrés, cette famille contient 750 à 1 000 membres et représente ainsi la plus grande famille de gènes (3-4 % du génome humain). On estime qu'il existe plus d'un millier de gènes codant pour des RCPG chez *Caenorhabditis elegans* et une centaine chez *Drosophila melanogaster* [1, 2]. Chez l'homme, l'analyse du génome a permis de recenser environ 750 RCPG, dont 400 olfactifs et gustatifs, 224 pour lesquels un ligand est connu, et 143 orphelins dont le ligand est inconnu. Cette classe de protéines contrôle de nombreux processus physiologiques dont la neurotransmission, le métabolisme cellulaire, ainsi que les réponses inflammatoires et immunitaires. Son implication dans de nombreuses pathologies comme les maladies cardiovasculaires, les cancers ou les pathologies d'étiologie virale (Sida), en fait la cible d'environ 50 % des drogues couramment prescrites aujourd'hui [3]. L'approche traditionnelle pour la conception de

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont des protéines à 7 domaines transmembranaires (7TM) capables de reconnaître un large spectre de stimulus aussi différents que la lumière, les odeurs, les molécules du goût, les hormones ou les neurotransmetteurs. De cette manière, leur rôle consiste à transmettre les informations extérieures à la cellule vers l'environnement intracellulaire en déclenchant différentes voies de signalisation. Le séquençage des génomes de différents

drogues consiste à mimer ou inhiber l'action d'un ligand connu sur son récepteur cible. Ces derniers présentent un intérêt particulier pour les entreprises pharmaceutiques car ils constituent autant de cibles potentielles pour la découverte de nouvelles drogues.

Aujourd'hui, il s'avère que des RCPG sont capables de former des homo- et des hétérodimères. En effet, plusieurs études menées à partir de cellules modèles ont montré que des RCPG sont capables de s'assembler entre eux, formant ainsi des homodimères mais aussi des hétérodimères aux propriétés différentes de celles de chacun des deux protomères [4-6]. Ces découvertes sont d'autant plus intéressantes qu'elles ont été depuis validées dans des tissus exprimant les récepteurs de façon endogène. De plus, quelques études ont décrit l'implication de la dimérisation dans des aspects de la biologie des récepteurs comme leur biosynthèse, leur maturation, leur activation et leur régulation [7]. L'implication de la dimérisation dans des processus physiologiques comme la croissance cellulaire, ou physiopathologiques comme la vitréorétinopathie<sup>1</sup>, la pré-éclampsie, a également été rapportée [8]. Ce nouveau champ de recherche concernant les processus de dimérisation ouvre donc de nouvelles perspectives thérapeutiques. Or, les exemples connus de dimérisation des RCPG concernent des récepteurs dont le ligand et la fonction sont connus. Cependant, il s'avère aujourd'hui que les récepteurs orphelins à 7TM peuvent aussi former des hétérodimères avec des RCPG ayant un ligand connu et moduler ainsi leur fonction [9]. À cet égard, ce concept, qui est illustré par l'abondance d'exemples d'hétérodimérisation de plusieurs récepteurs nucléaires orphelins [10-12], peut être élargi à l'ensemble des RCPG orphelins et stimuler ainsi de nouvelles stratégies de recherche pour la fonction de ces récepteurs.

<sup>1</sup> La vitréorétinopathie exsudative familiale est une dystrophie rétinovitréenne rare caractérisée par un arrêt prématuré de la vascularisation de la rétine périphérique (source : Orphanet).

## La « désorphelinisation » des RCPG : état des lieux

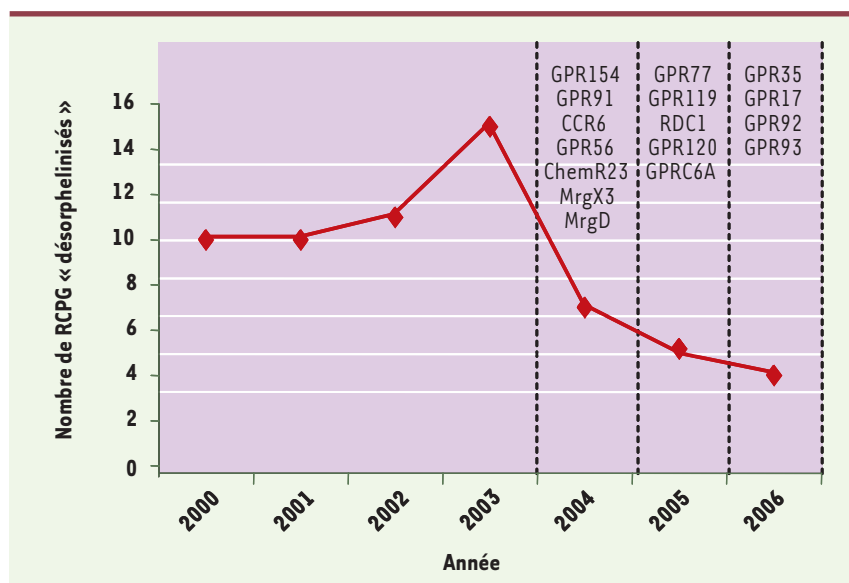
Le séquençage du génome humain et de différents organismes nous a permis d'une part, d'estimer le nombre total de RCPG et, d'autre part, de classer ces récepteurs [13]. Les récepteurs orphelins sont nommés ainsi car aucun ligand n'a été identifié pour eux. Ils sont apparentés selon leur homologie de séquence à des familles comprenant des RCPG dont le ligand est connu, ou ils peuvent constituer des familles propres. Cette organisation peut avoir une valeur prédictive en terme d'identification de ligand pour certains RCPG orphelins. Par exemple, le récepteur orphelin GPR19 pourrait lier un ligand de nature peptidique puisqu'il est apparenté à d'autres récepteurs activés par des peptides [14]. D'autres récepteurs, comme GPR21 et GPR52, pourraient être activés par des amines, puisqu'ils appartiennent phylogénétiquement à un groupe de récepteurs liant ce type de neurotransmetteur [15, 16]. Ce classement a permis de développer l'approche de pharmacologie inverse qui consiste à tester une multitude de ligands potentiels sur un récepteur cible.

Suivant cette approche classique de pharmacologie inverse, les premières « désorphelinisations » de RCPG ont débuté en 1988 par les récepteurs 5HT<sub>1A</sub> de la sérotonine [17] et D<sub>2</sub> [18] de la dopamine et ont été suivies par beaucoup d'autres. Dans les années 1990, le nombre de molécules disponibles était largement supérieur à celui des récepteurs orphelins. Aujourd'hui, nous sommes

dans la situation inverse. Le nombre de récepteurs orphelins est très supérieur au nombre de ligands découverts ayant une fonction sans récepteur connu [19]. La vitesse de « désorphelinisation » fut de 10 à 12 récepteurs par an ces dernières années (Figure 1). Or, depuis 2004, ce processus s'est ralenti considérablement avec la « désorphelinisation » d'uniquement 4 récepteurs RCPG par an [20]. Les stratégies classiques utilisées pour identifier les ligands semblent avoir atteint leurs limites et de nouvelles stratégies doivent être mises en place.

## L'hétérodimérisation des RCPG orphelins : le moyen de communiquer

Lorsque l'on analyse leur évolution chez différentes espèces, l'on s'aperçoit qu'un certain nombre de RCPG orphelins à 7TM sont conservés. C'est le cas du récepteur



**Figure 1.** Évolution du processus de « désorphelinisation » des RCPG depuis l'an 2000. MrgD et MrgX3 : *Mas related gene D et X3* ; GPR : *G protein coupled receptor* ; CCR6 : *chemokine CC motif receptor 6* ; RDC1 : *chemokine orphan receptor 1 (CMKOR1)* ; GPRC6A : *G-protein-coupled receptor family C6A* ; ChemR23 : *chemerin receptor 23* (adapté d'après [20]).

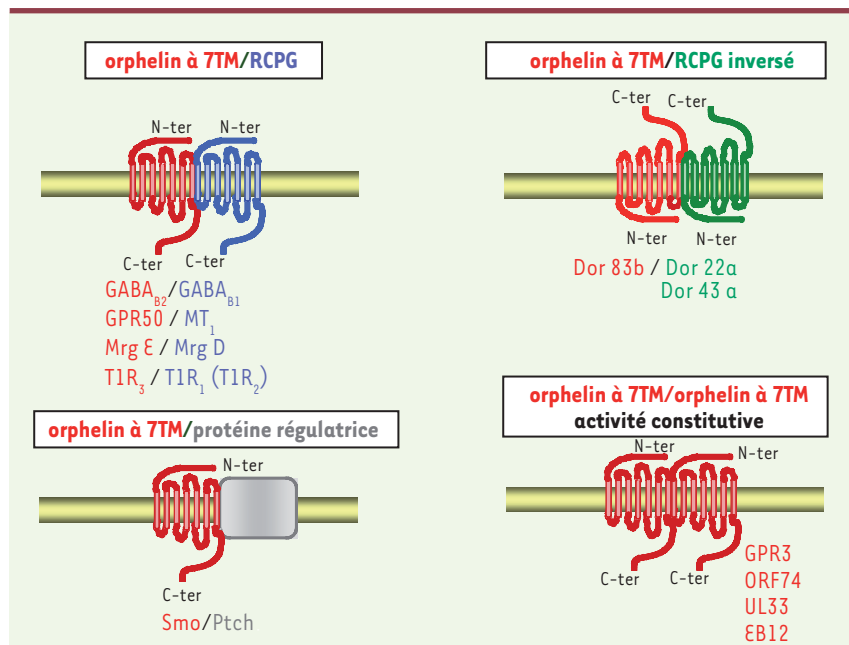
métabotrope du glutamate GABA<sub>B</sub>, conservé de *C. elegans* à l'homme [21, 22]. Chez l'homme, GABA<sub>B</sub> reste un cas modèle du phénomène de dimérisation car celui-ci est nécessaire au fonctionnement du récepteur. Le récepteur est formé de deux sous-unités, GABA<sub>B1</sub> et GABA<sub>B2</sub> [23-25]. En raison de la présence d'un motif de rétention au niveau de sa partie carboxy-terminale, la sous-unité GABA<sub>B1</sub> est piégée dans le réticulum endoplasmique (RE). En revanche, la sous-unité GABA<sub>B2</sub> est correctement exprimée à la surface, mais elle est en revanche incapable de lier le ligand et donc de déclencher l'activation des voies de signalisation intracellulaires. L'hétérodimérisation des deux sous-unités dans le RE masque le signal de rétention sur GABA<sub>B1</sub> et favorise ainsi l'expression de l'hétérodimère à la surface cellulaire [26, 27]. Une fois le dimère exprimé à la surface, GABA<sub>B1</sub> peut lier le ligand et GABA<sub>B2</sub> peut transduire l'effet du ligand en couplage avec les protéines G. La sous-unité GABA<sub>B2</sub> possédant un domaine de liaison semblable à GABA<sub>B1</sub>, mais qui est incapable de lier le ligand, peut être considérée comme un récepteur orphelin à 7TM [28] (Figure 2). Ce mécanisme d'hétérodimérisation semble être conservé au cours de l'évolution puisqu'une étude réalisée chez la drosophile a confirmé le caractère obligatoire de la dimérisation pour la fonctionnalité des récepteurs D-GABA<sub>B1</sub> et D-GABA<sub>B2</sub> [29]. D'autres études réalisées sur les récepteurs gustatifs T1R ont démontré l'importance de l'hétérodimérisation dans la détection des substances sucrées ou acides. La fonction des récepteurs T1R<sub>1</sub> et T1R<sub>2</sub> est restée méconnue jus-

qu'à la découverte de leur partenaire, le récepteur T1R<sub>3</sub> qui ne fixe aucun ligand [30, 31] (Figure 2). Selon le partenaire d'hétérodimérisation du récepteur T1R<sub>3</sub>, l'hétérodimère reconnaît les molécules sucrées (T1R<sub>2</sub>/T1R<sub>3</sub>) ou détecte les substances amères comme le glutamate (T1R<sub>1</sub>/T1R<sub>3</sub>) [30, 32]. Ces résultats soulignent l'importance du récepteur T1R<sub>3</sub> dans la physiologie de ces récepteurs sensoriels. DOR83b est un autre récepteur orphelin à 7TM très conservé qui permet à DOR22a et DOR43a de s'exprimer correctement à la surface des neurones olfactifs par formation de complexes hétérodimériques [33, 34] (Figure 2). Une originalité supplémentaire de ces récepteurs repose sur leur topologie inversée par rapport à celle des autres protéines à 7TM (l'extrémité amino-terminale orientée vers l'intérieur de la cellule et l'extrémité carboxy-terminale vers l'extérieur). Smoothened (Smo) est encore un autre récepteur orphelin à 7TM dont l'activité est régulée par l'hétérodimérisation [35]. En effet, l'activité constitutive de Smo est contrôlée par Patched (Ptch) une protéine non pas à 7TM mais à 12TM, ce qui élargit le concept de régulation des récepteurs orphelins. La fixation de Sonic hedgehog sur son récepteur Ptch lève la répression que Ptch exerce sur le

co-récepteur Smo et permet la transduction du signal à l'intérieur de la cellule. Certains récepteurs orphelins à 7TM ont même réussi à acquérir au cours de l'évolution une fonction en l'absence de ligand et de partenaire d'hétérodimérisation (ORF74, UL33) (Figure 2). Ces protéines, souvent codées par des virus, ont une activité constitutive et jouent un rôle important dans la physiopathologie de plusieurs maladies [36]. L'ensemble de ces exemples d'hétérodimérisation illustre un rôle jusqu'alors insoupçonné des récepteurs orphelins à 7TM dans un processus essentiel à la fonctionnalité des RCPG.

### GPR50 : un récepteur orphelin à 7TM de la famille rhodopsine

Nous venons de montrer au cours de cette revue comment un RCPG orphelin peut réguler par hétérodimérisation, de façon négative ou positive, un RCPG dont le ligand a été identifié. À cet égard, nous avons participé à l'essor de ce concept en montrant la formation d'un hétérodimère entre GPR50, récepteur orphelin à 7TM, et les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> de la mélatonine,



**Figure 2. Les différents partenaires d'hétérodimérisation des récepteurs orphelins à 7TM.** Les récepteurs orphelins à 7 domaines transmembranaires (7TM) sont indiqués en rouge. Les abréviations N-ter et C-ter signifient extrémité amino (N)-terminale et carboxy-terminale. GABA<sub>B1</sub> or GABA<sub>B2</sub>: metabotropic  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) B receptor 1 or 2; DOR 22a, 43a, 83b: *Drosophila* odorant receptors 22a, 43a, 83b; T1R: taste receptors; MrgD or MrgE, Mas related gene D or E; MT<sub>1</sub>: melatonin receptor; GPR50, G protein coupled receptor 50; ORF74: Herpesvirus 8-encoded receptor; UL33: human cytomegalovirus chemokine receptor-like protein; EB12: Epstein-Barr virus-induced receptor 2.

membres de la famille rhodopsine. Les récepteurs  $MT_1$  et  $MT_2$  sont impliqués dans le contrôle du rythme circadien, dans des phénomènes vasoactifs et également dans la reproduction. La forte homologie de GPR50 avec les récepteurs  $MT_1$  et  $MT_2$  de la mélatonine a permis de classer ce récepteur au sein de cette famille et suggérait un ligand naturel proche de la mélatonine pour ce récepteur [37]. Cependant, les études pharmacologiques n'ont montré aucune spécificité de liaison pour les différents ligands mélatoninergiques connus, lui conférant ainsi son caractère orphelin. Depuis 11 ans, les multiples tentatives de « désorphelinisation » sont restées vaines. Bien que GPR50 interagisse avec les récepteurs  $MT_1$  et  $MT_2$ , seules les propriétés fonctionnelles du récepteur  $MT_1$  sont affectées au sein de l'hétérodimère GPR50/ $MT_1$ . En effet, la formation de l'hétérodimère GPR50/ $MT_1$  abolit la fixation de l'agoniste et le couplage des protéines G, mais aussi la liaison des  $\beta$ -arrestines, au récepteur  $MT_1$  (Figure 3). Tous ces effets dépendent de la très longue extrémité carboxy-terminale (plus de 300 acides aminés) de GPR50 qui prévient le recrutement de partenaires intracellulaires au récepteur  $MT_1$ . Le rôle de GPR50 en tant que régulateur négatif du récepteur  $MT_1$  a été confirmé dans des cellules endothéliales cérébrales humaines hCMEC/D3 exprimant ces protéines de façon endogène. En effet, l'expression endogène de GPR50 est suffisante pour abolir l'activité du récepteur  $MT_1$  tandis que son extinction restaure la signalisation du récepteur  $MT_1$  [9]. L'inhibition de la fonction du récepteur  $MT_1$  via son hétérodimérisation avec GPR50 soulève la question de la régulation de ce processus. Dans des conditions physiologiques, il a été montré que les niveaux d'expression de ces protéines sont soumis à une régulation différentielle. En effet, l'expression du récepteur  $MT_1$  est régulée au cours du développement et subit des variations diurnes avec un taux faible de transcrits et un taux élevé de protéines la nuit, et inversement le jour [38-40]. Concernant GPR50, le niveau d'expression des transcrits est régulé

par la photopériode [41], mais il est aussi susceptible d'être modifié par des microARN dont les séquences cibles sont localisées au niveau de l'extrémité 3' non traduite de GPR50 [42, 43]. Ainsi l'expression différentielle de  $MT_1$  et GPR50 serait un moyen de réguler la proportion d'homomères et d'hétérodimères de GPR50 au sein d'une cellule et ainsi les effets physiologiques de la mélatonine.

Une autre étude portant sur les récepteurs Mrg (*Mas-related gene*) a montré une hétérodimérisation entre le récepteur orphelin à 7TM MrgE et le récepteur MrgD activé par son ligand la  $\beta$ -alanine. Le MrgE est, quant à lui, un régulateur positif de la voie de signalisation du récepteur MrgD au sein de l'hétérodimère MrgE/MrgD [44]. Ces observations confortent l'idée selon laquelle ce concept peut être élargi à l'ensemble des RCPG orphelins.

## Conclusions

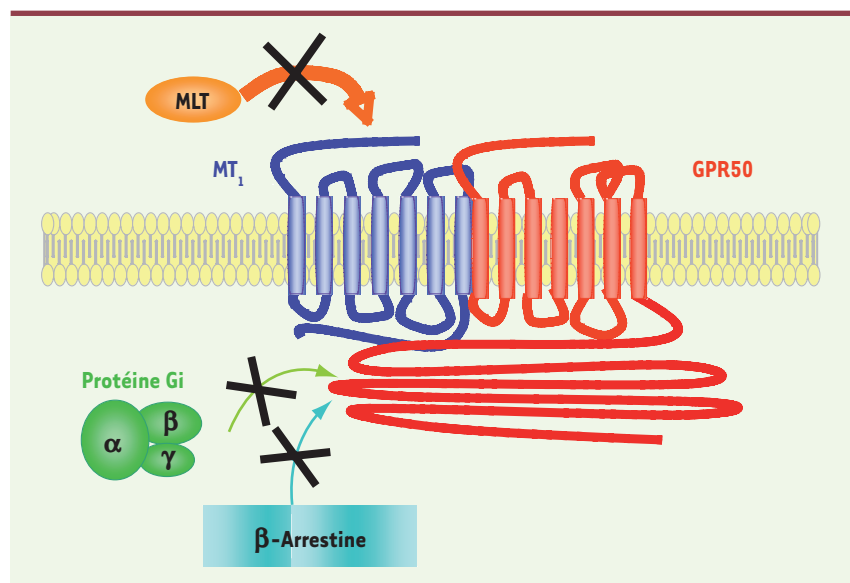
L'ensemble des récepteurs orphelins a été « désorphelinisé » sur la base de l'identification d'un ligand et non d'une fonction. Bien que les méthodes classiques de « désorphelinisation » aient été un succès dans le passé, l'identification de la fonction des RCPG orphelins « restants » requiert de nouvelles stratégies. Parallèlement, la conservation de ces récepteurs au cours de l'évolution, et la généralisation du phénomène de dimérisation ont permis de montrer qu'un RCPG peut être « désorphelinisé » indépendamment de l'identification de son ligand mais à travers l'hétérodimérisation avec une autre protéine [45]. Ainsi, l'identification

de la fonction de certains récepteurs orphelins via leur hétérodimérisation pourrait constituer une de ces nouvelles stratégies. Elle apporterait de nouveaux éléments dans la compréhension de la diversité des signaux engendrés à partir d'un répertoire constant de gènes codant les RCPG. D'un point de vue pharmacologique, l'existence de nouvelles propriétés spécifiques des hétérodimères élargit le spectre de cibles potentielles pour des drogues et ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche thérapeutique.  $\diamond$

## SUMMARY

### GPCRs heterodimerization: a new way towards the discovery of function for the orphan receptors?

G protein-coupled receptors (GPCRs), also called seven transmembrane domain (7TM) proteins, represent the largest family of cell surface receptors. GPCRs control a variety of physiological processes



**Figure 3. Propriétés de signalisation de l'hétérodimère  $MT_1$ /GPR50.** L'hétérodimérisation de GPR50 prévient l'interaction du récepteur  $MT_1$  avec le  $\beta$ -arrestine et les protéines  $G\alpha$ . L'absence de couplage avec les protéines G engendre ensuite la perte de la liaison de la mélatonine sur le récepteur  $MT_1$ . MLT : mélatonine.

ses, are involved in multiple diseases and are major drug targets. Despite a vast effort of academic and industrial research, more than one hundred receptors remain orphans. These orphan GPCRs offer a great potential for drug discovery, as almost 60% of currently prescribed drugs target GPCRs. Deorphanization strategies have concentrated mainly on the identification of the natural ligands of these proteins. Recent advances have shown that orphan GPCRs, similar to orphan nuclear receptors, can regulate the function of non-orphan receptors by heterodimerization. These findings not only help to better understand the extraordinary diversity of GPCRs, but also open new perspectives for the identification of the function of these orphan receptors that hold great therapeutic potential. ♦

## REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier la Fondation pour la Recherche Médicale (bourse de doctorat et « Equipe FRM »), la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau/FRC Neurodon ainsi que l'Institut de Recherche Servier pour leurs soutiens financiers et le Dr Françoise Bachelier pour la relecture du manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- Fredriksson R, Schiöth HB. The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Mol Pharmacol* 2005 ; 67 : 1414-25.
- Fredriksson R, Lagerstrom MC, Lundin LG, Schiöth HB. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol* 2003 ; 63 : 1256-72.
- Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 2000 ; 287 : 1960-4.
- Maggio R, Novi F, Scarselli M, Corsini GU. The impact of G-protein-coupled receptor hetero-oligomerization on function and pharmacology. *FEBS J* 2005 ; 272 : 2939-46.
- Prinster SC, Hague C, Hall RA. Heterodimerization of G protein-coupled receptors: specificity and functional significance. *Pharmacol Rev* 2005 ; 57 : 289-98.
- Terrillon S, Bouvier M. Roles of G-protein-coupled receptor dimerization. *EMBO Rep* 2004 ; 5 : 30-4.
- Bulenger S, Marullo S, Bouvier M. Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 131-7.
- Cheng ZJ, Hari Kumar KG, Holicky EL, Miller LJ. Heterodimerization of type A and B cholecystokinin receptors enhance signaling and promote cell growth. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 52972-9.
- Levoe A, Dam J, Ayoub MA, Guillaume JL, et al. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. *EMBO J* 2006 ; 25 : 3012-23.
- Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995 ; 83 : 841-50.
- Horard B, Castet A, Bardet PL, et al. Dimerization is required for transactivation by estrogen-receptor-related (ERR) orphan receptors: evidence from amphioxus ERR. *J Mol Endocrinol* 2004 ; 33 : 493-509.
- Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995 ; 83 : 835-9.
- Vassilatis DK, Hohmann JG, Zeng H, et al. The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 4903-8.
- O'Dowd BF, Nguyen T, Lynch KR, et al. A novel gene codes for a putative G protein-coupled receptor with an abundant expression in brain. *FEBS Lett* 1996 ; 394 : 325-9.
- O'Dowd BF, Nguyen T, Jung BP, et al. Cloning and chromosomal mapping of four putative novel human G-protein-coupled receptor genes. *Gene* 1997 ; 187 : 75-81.
- Sawzargo M, Nguyen T, Lee DK, et al. Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, PsiGPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1999 ; 64 : 193-8.
- Fargin A, Raymond JR, Lohse MJ, et al. The genomic clone G-21 which resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the 5-HT1A receptor. *Nature* 1988 ; 335 : 358-60.
- Bunzow JR, Van Tol HH, Grandy DK, et al. Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature* 1988 ; 336 : 783-7.
- Civelli O. GPCR deorphanizations: the novel, the known and the unexpected transmitters. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 15-9.
- Oh da Y, Kim K, Kwon HB, Seong JY. Cellular and molecular biology of orphan G protein-coupled receptors. *Int Rev Cytol* 2006 ; 252 : 163-218.
- Metpally RP, Sowdhamini R. Cross genome phylogenetic analysis of human and Drosophila G protein-coupled receptors: application to functional annotation of orphan receptors. *BMC Genomics* 2005 ; 6 : 106.
- Metpally RP, Sowdhamini R. Genome wide survey of G protein-coupled receptors in *Tetraodon nigroviridis*. *BMC Evol Biol* 2005 ; 5 : 41.
- Jones KA, Borowsky B, Tamm JA, Gerald C. GABAB receptors function as a heterotrimeric assembly of the subunits GABABR1 and GABABR2. *Nature* 1998 ; 396 : 674-9.
- Kaupmann K, Malitschek B, Schuler V, et al. GABA(B)-receptor subtypes assemble into functional heteromeric complexes. *Nature* 1998 ; 396 : 683-7.
- White JH, Wise A, Main MJ, et al. Heterodimerization is required for the formation of a functional GABA(B) receptor. *Nature* 1998 ; 396 : 679-82.
- Couve A, Filippov AK, Connolly CN, et al. Intracellular retention of recombinant GABAB receptors. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 26361-7.
- Margeta-Mitrovic M, Jan YN, Jan LY. A trafficking checkpoint controls GABA(B) receptor heterodimerization. *Neuron* 2000 ; 27 : 97-106.
- Kniazeff J, Galvez T, Labesse G, Pin JP. No ligand binding in the GB2 subunit of the GABA(B) receptor is required for activation and allosteric interaction between the subunits. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 7352-61.
- Mezler M, Muller T, Raming K. Cloning and functional expression of GABA(B) receptors from *Drosophila*. *Eur J Neurosci* 2001 ; 13 : 477-86.
- Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, et al. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001 ; 106 : 381-90.
- Xu H, Staszewski L, Tang H, et al. Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 14258-63.
- Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, et al. An amino-acid taste receptor. *Nature* 2002 ; 416 : 199-202.
- Benton R, Sachse S, Michnick SW, Vosshall LB. Atypical membrane topology and heteromeric function of *Drosophila* odorant receptors *in vivo*. *PLoS Biol* 2006 ; 4 : e20.
- Neuhaus EM, Gisselmann G, Zhang W, et al. Odorant receptor heterodimerization in the olfactory system of *Drosophila melanogaster*. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 15-7.
- Riobo NA, Lu K, Emerson CP, Jr. Hedgehog signal transduction: signal integration and cross talk in development and cancer. *Cell Cycle* 2006 ; 5 : 1612-5.
- Schoneberg T, Schulz A, Biebermann H, et al. Mutant G-protein-coupled receptors as a cause of human diseases. *Pharmacol Ther* 2004 ; 104 : 173-206.
- Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T, Mahle CD, Kolakowski LF, Jr. Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary. *FEBS Lett* 1996 ; 386 : 219-24.
- Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, et al. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res* 2005 ; 136 : 45-53.
- Poirel VJ, Masson PM, Pevet P, Gauer F. MT1 melatonin receptor mRNA expression exhibits a circadian variation in the rat suprachiasmatic nuclei. *Brain Research* 2002 ; 946 : 64-71.
- Danilova N, Krupnik VE, Sugden D, Zhdanova IV. Melatonin stimulates cell proliferation in zebrafish embryo and accelerates its development. *FASEB J* 2004 ; 18 : 751-3.
- Barrett P, Ivanova E, Graham ES, et al. Photoperiodic regulation of cellular retinoic acid-binding protein 1, GPR50 and nestin in tanyocytes of the third ventricle ependymal layer of the Siberian hamster. *J Endocrinol* 2006 ; 191 : 687-98.
- John B, Enright AJ, Aravin A, Tuschl T, Sander C, Marks DS. Human MicroRNA targets. *PLoS Biol* 2004 ; 2 : e363.
- Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, et al. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome Biol* 2004 ; 5 : R13.
- Milasta S, Pediani J, Appelbe S, et al. Interactions between the Mas-related receptors MrgD and MrgE alter signalling and trafficking of MrgD. *Mol Pharmacol* 2006 ; 69 : 479-91.
- Levoe A, Dam J, Ayoub MA, Guillaume JL, Jockers R. Do orphan G-protein-coupled receptors have ligand-independent functions? New insights from receptor heterodimers. *EMBO Rep* 2006 ; 7 : 1094-8.

**TIRÉS À PART**  
A. Levoe