

NOBEL 94

## PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1994

### **L**es protéines G, relais de transmission du signal entre récepteur et second messenger cellulaire

Alfred G. Gilman et Martin Rodbell

Alfred G. Gilman, né à New Haven (CN, USA) en 1941, a commencé ses travaux sur les protéines G à l'université de Virginie à Charlottesville puis les a poursuivis, et les poursuit encore, dans le département de pharmacologie de l'université du Texas à Dallas. Martin Rodbell, originaire de Baltimore, travaillait au NIH lorsqu'il a proposé le concept de protéine G. Il a continué ses travaux à Chicago et est à la retraite depuis mai 1994.

Plusieurs modèles, symboliques ou métaphoriques, sont utilisés pour décrire en termes simples le mode d'action des hormones. Pour celles qui agissent au niveau de la membrane plasmique en particulier, on parle volontiers de cascade de signaux. Leur multiplicité et leurs interférences rendent leur décryptage analogue à celui d'un puzzle, et leur fonctionnement relève d'une logique plus combinatoire que linéaire (*m/s n°12, vol. 9, p. 1331-3*). On oublie vite que dès 1971 l'attribution du prix Nobel à E.M. Sutherland couronnait une première étape essentielle, décisive : l'identification de l'AMP cyclique comme second messenger et le postulat d'un complexe membranaire, non identifié, chargé à la fois de reconnaître, de décoder, d'amplifier et de transmettre le signal hormonal. On ne connaissait rien, à l'époque, des éléments de cette boîte noire.

*m/s n°11, vol. 10, novembre 94*

Plus tard, la notion de récepteurs hormonaux individualisés, différents de l'adénylyl cyclase, s'est imposée. Le prix Nobel qui vient d'être attribué à Martin Rodbell et Alfred Gilman récompense l'identification de la pièce manquante entre adénylyl cyclase à la face interne de la membrane et récepteurs hormonaux à la face externe. Cette pièce manquante, ce facteur de couplage, ce sont les protéines G. L'histoire a commencé dans le groupe de Rodbell au NIH par la découverte que le GTP modulait la liaison du glucagon à son récepteur de la membrane plasmique du foie et était indispensable à son effet activateur sur la cyclase [1]. Ce concept d'un rôle indispensable du GTP a été vite généralisé par des observations analogues pour l'adrénaline [2] et les prostaglandines [3]. Dès 1974, Rodbell *et al.* démontraient que les actions du GTP sur la liaison de l'hormone et l'activation de la cyclase étaient interdépendantes [4]. L'implication d'une activité GTPasique était démontrée à la fois par l'efficacité d'analogues non métabolisables, comme le Gpp(NH)p [5], et par la mise en évidence d'une augmentation de cette activité GTPasique sous l'effet d'une stimulation hormonale [6]. Le cycle GTPasique devenait alors un dogme maintenant classique et bien démontré pour toutes les pro-

téines G, grandes (hétérotrimériques) comme petites (monomériques) (*m/s n°4, vol. 8, p. 388*). Ce dogme était encore renforcé par l'observation que l'action de la toxique cholérique passait par une inhibition de la GTPase par ADP ribosylation [7].

En 1977, c'est le groupe de Gilman qui prenait en quelque sorte le relais en identifiant une protéine de 40 kDa comme responsable des effets du GTP. Cette protéine pouvait servir à « reconstituer » un système fonctionnel dans la lignée cellulaire déficiente cyc- précédemment isolée par le groupe de Bourne [8, 9].

La généralisation du rôle des protéines G a ensuite suivi plusieurs voies. Dès la fin des années 1970, Rodbell et son groupe démontraient que les actions hormonales inhibitrices sur l'adénylyl cyclase nécessitaient aussi la présence de GTP [10]. Plus difficile a été de faire admettre que les protéines G étaient aussi impliquées dans la transmission de signaux hormonaux vers d'autres effecteurs que l'adénylyl cyclase [11, 12].

Vers le début des années 1980, l'analogie du système des protéines G avec celui de la transducine impliquée dans la transmission du signal lumineux dans la rétine, prenait corps. Il en est découlé l'identification des sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  des protéines

PRIX NOBEL 1994

G [13]. La démonstration d'un cycle d'association-dissociation et la purification des éléments isolés pouvaient alors permettre la reconstitution globale d'un système fonctionnel, associant hormone, récepteur, protéine G et cyclase dans des vésicules de phospholipides [14]. Dès lors, les progrès devaient être liés essentiellement aux approches de la biologie moléculaire, avec les premiers clones des ADNc codant pour la sous-unité  $\alpha$  [15] puis pour les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ . La fonction de ces dernières devait évoluer, d'un simple rôle d'inhibition de la sous-unité  $\alpha$  par reconstitution d'un complexe  $\alpha\beta\gamma$  inactif, à celui d'un agent autonome capable de jouer un rôle direct dans l'activation d'un certain nombre d'effecteurs (*m/s n° 5, vol. 5, p. 343*), en particulier le canal potassique [16, 17] mais aussi la phospholipase C, etc. (*m/s n° 4, vol. 3, p. 232* [18]). Décrit comme l'intermédiaire dans l'action du glucagon sur l'adénylyl cyclase hépatique, le système des protéines G est devenu l'intermédiaire obligé de très nombreux neuromédiateurs et hormones. En pathologie, elles représentent le site d'action bien connu des toxiques cholériques et diphtériques, cependant que des anomalies génétiques peuvent expliquer la physiopathologie du syndrome de pseudohypoparathyroïdisme [19, 20], par défaut de sous-unité  $\alpha$ , aussi bien que la formation de tumeurs en particulier de l'hypophyse par activation irréversible de cette même sous-unité [21, 22]. Bien sûr, les implications tant en clinique qu'en thérapeutique des protéines G ne s'arrêtent pas là (*m/s n° 12, vol. 9, p. 1421*). Dans le cadre de cet exposé, il est difficile d'aborder beaucoup d'autres points d'importance ainsi que les nombreuses contributions de nombreuses équipes en France et dans le monde. Le lecteur peut se référer à quelques excellentes revues récentes [23-25]. Mais la saga des protéines G est loin d'être finie et il est agréable de signaler qu'un dernier article de M. Rodbell [26] ouvre la voie à un développement futur passionnant, celui de l'interaction des protéines G et du cytosquelette.

Jacques Hanoune

1. Rodbell M, Birnbaumer L, Pohl SL, Krans HMJ. The glucagon-sensitive adenylyl cyclase system in plasma membranes of rat liver. V. An obligatory role of guanyl nucleotides in glucagon action. *J Biol Chem* 1971 ; 246 : 1877-82.
2. Leray F, Chambaut AM, Hanoune J. Role of GTP in epinephrine and glucagon activation of adenylyl cyclase of liver plasma membrane. *Biochem Biophys Res Commun* 1972 ; 48 : 1385-91.
3. Krishna G, Harwood JP, Barber AJ, Jamieson GA. Requirement for guanosine triphosphate in the prostaglandin activation of adenylyl cyclase of platelet membranes. *J Biol Chem* 1972 ; 247 : 2253-4.
4. Rodbell M, Lin MC, Salomon Y. Evidence for interdependent action of glucagon and nucleotides of the hepatic adenylyl cyclase system. *J Biol Chem* 1974 ; 249 : 59-65.
5. Schramm M, Rodbell M. A persistent active stage of the adenylyl cyclase system produced by the combined actions of isoproterenol and guanylyl imidodiphosphate in frog erythrocyte membranes. *J Biol Chem* 1975 ; 250 : 2232-7.
6. Cassel D, Selinger Z. Catecholamine-stimulated GTPase activity in turkey erythrocyte membranes. *Biochim Biophys Acta* 1976 ; 252 : 538-51.
7. Cassel D, Selinger Z. Mechanism of adenylyl cyclase activation through the beta-adrenergic receptor : catecholamine-induced displacement of bound GDP by GTP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; 75 : 4155-9.
8. Bourne HR, Coffino P, Tomkins GM. Selection of a variant lymphoma cell deficient in adenylyl cyclase. *Science* 1975 ; 187 : 750-2.
9. Ross EM, Howlett AC, Ferguson KM, Gilman AG. Reconstitution of hormone-sensitive adenylyl cyclase activity with resolved components of the enzyme. *J Biol Chem* 1978 ; 253 : 6401-12.
10. Londos C, Cooper DMF, Schlegel W, Rodbell M. Adenosine analogs inhibit adipocyte adenylyl cyclase by a GTP-dependent process : basis for actions of adenosine and methylxanthines on cyclic AMP production and lipolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; 75 : 5362-6.
11. Goodhardt M, Ferry N, Geynet P, Hanoune J. Hepatic alpha-adrenergic receptors show agonist-specific regulation by guanine nucleotides. Loss of nucleotide effect after adrenalectomy. *J Biol Chem* 1982 ; 257 : 11577-83.
12. Yatani A, Codina J, Imoto Y, Reeves JP, Birnbaumer, Brown AM. A G protein directly regulates mammalian cardiac calcium channels. *Science* 1987 ; 238 : 1288-92.
13. Hildebrandt JD, Codina J, Risinger R, Birnbaumer L. Identification of a gamma subunit associated with the adenylyl cyclase regulatory proteins  $N_s$  and  $N_i$ . *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 2039-42.
14. May DC, Ross EM, Gilman AG, Smigel MD. Reconstitution of catecholamine-stimulated adenylyl cyclase activity using three purified proteins. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 15829-33.
15. Harris BA, Robishaw JD, Mumby SM, Gilman AG. Molecular cloning of complementary DNA for the alpha subunit of the G protein that stimulates adenylyl cyclase. *Science* 1985 ; 229 : 1274-7.
16. Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. The  $\beta\gamma$  subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic  $K^+$  channel in heart. *Nature* 1987 ; 325 : 321-6.
17. Bockaert J. Les protéines G étendent leur pouvoir sur les canaux ioniques. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 562-9.
18. Birnbaumer L. Receptor-to-effector signaling through G proteins : roles for  $\beta\gamma$  dimers as well as  $\alpha$  subunits. *Cell* 1992 ; 71 : 1069-72.
19. Farfel Z, Brickman AS, Harvey RK, Brothers VM, Bourne HR. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. *New Engl J Med* 1980 ; 303 : 237-42.
20. Downs RW, Levine MA, Drezner MK, Burch WM, Spiegel AM. Deficient adenylyl cyclase regulatory protein in renal membranes from a patient with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 231-5.
21. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered G, and adenylyl cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987 ; 330 : 566-8.
22. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the  $\alpha$  chain of G, and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989 ; 340 : 692.
23. Birnbaumer L. Transduction of receptor signal into modulation of effector activity by G proteins : the first 20 years or so... *FASEB J* 1990 ; 4 : 3178-88.
24. Spiegel AM, Shenker A, Weinstein LS. Receptor-effector coupling by G proteins : implications for normal and abnormal signal transduction. *Endocrine Rev* 1992 ; 13 : 536-65.
25. Neubig RR. Membrane organization in G-protein mechanisms. *FASEB J* 1994 ; 8 : 939-46.
26. Jahangeer S, Rodbell M. The disaggregation theory of signal transduction revisited : further evidence that G proteins are multimeric and disaggregate to monomers when activated. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 8782-6.