

## Des maladies provoquées par l'activation constitutive de récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G constituent probablement la famille de récepteurs dont les membres sont les plus nombreux (récepteurs adrénergiques, muscariniques, sérotoninergiques, histaminergiques, purinergiques, peptidergiques (opioïdes, tachykinines, chémokines..., récepteurs olfactifs, opsines...). Le point commun à tous ces récepteurs est la propriété d'activer un effecteur (adénylate-cyclase, phospholipase C, canaux ioniques...) via leur interaction avec l'une ou l'autre des nombreuses protéines G trimériques ( $G_s$ ,  $G_i$ ,  $G_q$ ,  $G_o$ ,  $G_{olf}$ ... et leurs sous-types respectifs). L'intuition suggère que l'activation du récepteur est secondaire à un effet spécifique du ligand sur sa structure tridimensionnelle, le résultat étant d'augmenter son affinité pour la protéine G. Des expériences de mutagenèse dirigée effectuées par le groupe de R. Lefkowitz sur les récepteurs adrénergiques indiquent que, en l'occurrence, l'intuition est mauvaise conseillère. Ces auteurs ont montré que la mutation d'un résidu particulier de la région C-terminale dans la troisième boucle cytoplasmique (connue par ailleurs pour être impliquée dans l'interaction avec la protéine G) a pour effet d'activer ces récepteurs en l'absence du ligand [1]. De façon surprenante, l'activation constitutive est observée lorsque, par exemple, l'alanine normalement présente en position 293 dans le récepteur  $\alpha 1B$  adrénergique est remplacée par n'importe lequel des dix-neuf autres acides aminés. Cela suggère fortement que, dans son état de repos, le récepteur est « précontraint » dans une conformation inactive qui empêche son interaction avec la protéine G. Deux études récentes parues dans la revue

*Nature* démontrent que ce concept peut être étendu à la sous-famille des récepteurs couplés aux protéines G qui lient les hormones glycoprotéiques hypophysaires TSH et LH, et qu'il permet d'expliquer certaines maladies humaines. Parma *et al.* (Université Libre de Bruxelles, Belgique) démontrent que des mutations somatiques dans la troisième boucle cytoplasmique du récepteur de la TSH sont responsables du développement d'adénomes thyroïdiens hyperfonctionnels [2]. L'une des deux mutations identifiées affecte une alanine, homologue dans le récepteur TSH de l'Ala<sup>293</sup> du récepteur  $\alpha 1B$  adrénergique. Lorsqu'ils sont introduits dans des cellules COS par transfection, les récepteurs mutés provoquent une accumulation d'AMPc supérieure à celle occasionnée par le récepteur sauvage. L'AMPc étant le stimulant naturel de la fonction et de la croissance du thyrocyte, cette observation explique l'expansion clonale de l'adénome, ainsi que l'hyperthyroïdie dont il est la cause. Shenker *et al.* (Bethesda, MD, USA) [3], quant à eux, présentent une observation très semblable qui affecte le gène du récepteur de la LH dans des familles dans lesquelles ségrège une maladie autosomique rare, la puberté précoce familiale masculine. Il s'agit ici d'une mutation germinale dans le sixième segment transmembranaire du récepteur de la LH (Asp<sup>578</sup> → Gly). L'activation constitutive du récepteur qui en résulte est responsable du déclenchement de la stéroïdogenèse par la cellule de Leydig et, partant, de la puberté précoce. Si l'on combine ces deux observations avec celle de Oprian *et al.* [4] qui ont identifié des muta-

tions activatrices du gène de la rhodopsine dans certaines formes de rétinite pigmentaire, on peut conclure que les récepteurs couplés aux protéines G peuvent être responsables de maladies génétiques humaines, somatiques ou héréditaires, par gain de fonction. Le parallélisme avec les mutations activatrices des protéines G<sub>s</sub> (maladie de McCune-Albright, adénomes hypophysaires somatotropes) est évident [5, 6]. Outre l'intérêt de ces observations pour la compréhension du mécanisme d'activation des récepteurs couplés aux protéines G, le récepteur de la TSH y gagne le titre de protooncogène.

G.V.

1. Kielsberg MA, Cotecchia S, Ostrowski J, Caron MG, Lefkowitz RJ. Constitutive activation of the  $\alpha 1B$  adrenergic receptor by all amino acid substitutions at a single site. Evidence for a region which constrains receptor activation. *J Biol Chem* 1992; 267: 1430-3.
2. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy J, Mockel J, Dumont J, Vassart G. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 1993; 365: 649-51.
3. Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merdino JJ, Minegishi T, Cutler GB. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993; 365: 652-4.
4. Cohen GB, Yang T, Robinson PR, Oprian DD. Constitutive activation of opsins: influence of charge at position 134 and size at position 296. *Biochemistry* 1993; 32: 6111-5.
5. Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grünwald K, Feichtinger H, Duh QY, Clark OH, Kawasaki E, Bourne HR, McCormick F. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 1990; 249: 655-9.
6. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.