

Les G protéines, un système universel de transduction des signaux

Une devinette : qu'est-ce qui est commun à des phénomènes aussi divers que l'olfaction, la vision, le contrôle de la prolifération cellulaire et de la synthèse protéique, la régulation du métabolisme cellulaire et de la synthèse protéique, la régulation du métabolisme par les hormones et les neurotransmetteurs ? La réponse est : les protéines liant le GTP (guanosine triphosphate) ou « G protéines » (figure 1), dont on connaît plusieurs types appelés G_s (stimulatrice), G_i (inhibitrice) et G_o de fonction inconnue [1]. Ces protéines transmembranaires interagissent avec divers récepteurs dont elles « transduisent » le signal au travers de la membrane plasmique vers une enzyme située à la face interne de la membrane ; cette enzyme provoque la synthèse ou la libération de « seconds messagers ». Le mécanisme de transduction du signal comporte une liaison de GTP à la protéine G, qui est ainsi « activée », la désensibilisation étant liée à l'hydrolyse du GTP en GDP (guanosine diphosphate) qui est libéré (figure 1).

Les protéines G sont formées de trois chaînes protéiques : la chaîne α , impliquée dans la liaison du GTP et la transduction du signal, et les chaînes β et γ qui constitueraient les zones d'ancrage des molécules dans la membrane cellulaire.

Les phénomènes physiologiques et biochimiques qui impliquent l'intervention de telles G protéines sont déjà nombreux et sont résumés dans le tableau I qui est cependant très incomplet, d'autres G protéines restant à la recherche

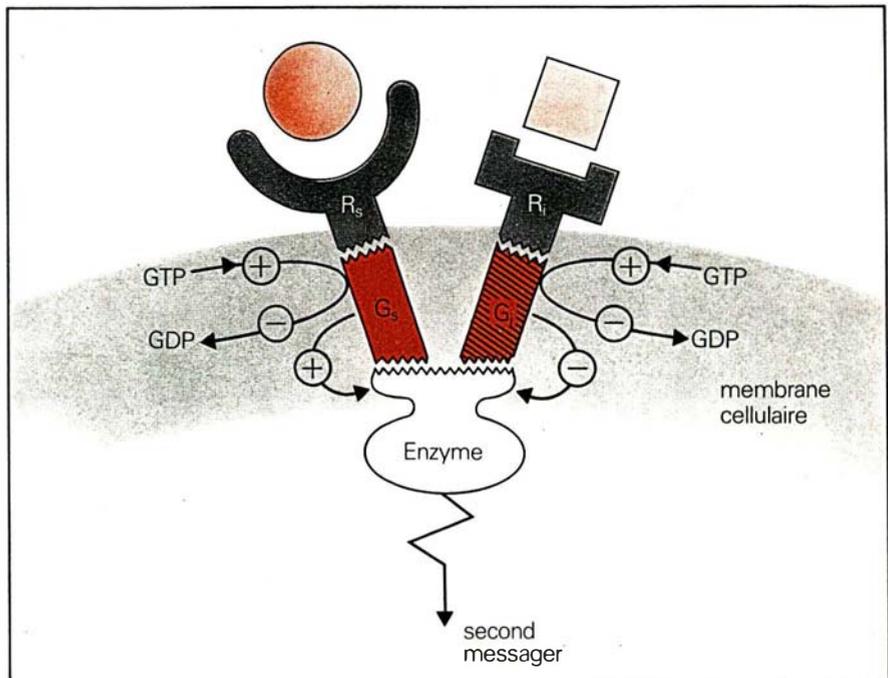


Figure 1. **Représentation schématique d'un récepteur hormonal et de son couplage transmembranaire avec une enzyme effectrice.** R_s et R_i : Récepteurs spécifiques interagissant avec les protéines G_s ou G_i . Lorsqu'ils lient leur ligand, ils « stimulent » les G protéines qui lient elles-mêmes le GTP. Le complexe G protéine GTP active (G_s) ou inhibe (G_i) l'enzyme effectrice qui provoque la synthèse ou la libération des seconds messagers. Le GTP est ensuite hydrolysé en GDP qui est libéré, conduisant à la cessation du couplage entre le récepteur et l'enzyme effectrice, c'est-à-dire à une « désensibilisation » à la stimulation hormonale.

d'une fonction ! Cette dernière donnée est une retombée directe des méthodes de recombinants d'ADN : des sondes d'ADN complémentaire codant pour diverses sous-unités de G protéines connues reconnaissent dans des « banques d'ADNc » (Voir *Lexique m/s n° 9, vol. 2, p. 520*), des séquences partiellement homolo-

gues, correspondant donc probablement à des protéines légèrement différentes mais dont on peut penser qu'elles ont la même fonction.

Certains récepteurs ont eux-mêmes de grandes homologues entre eux, notamment la rhodopsine (opsine des bâtonnets) et le récepteur β adrénergique qui, en

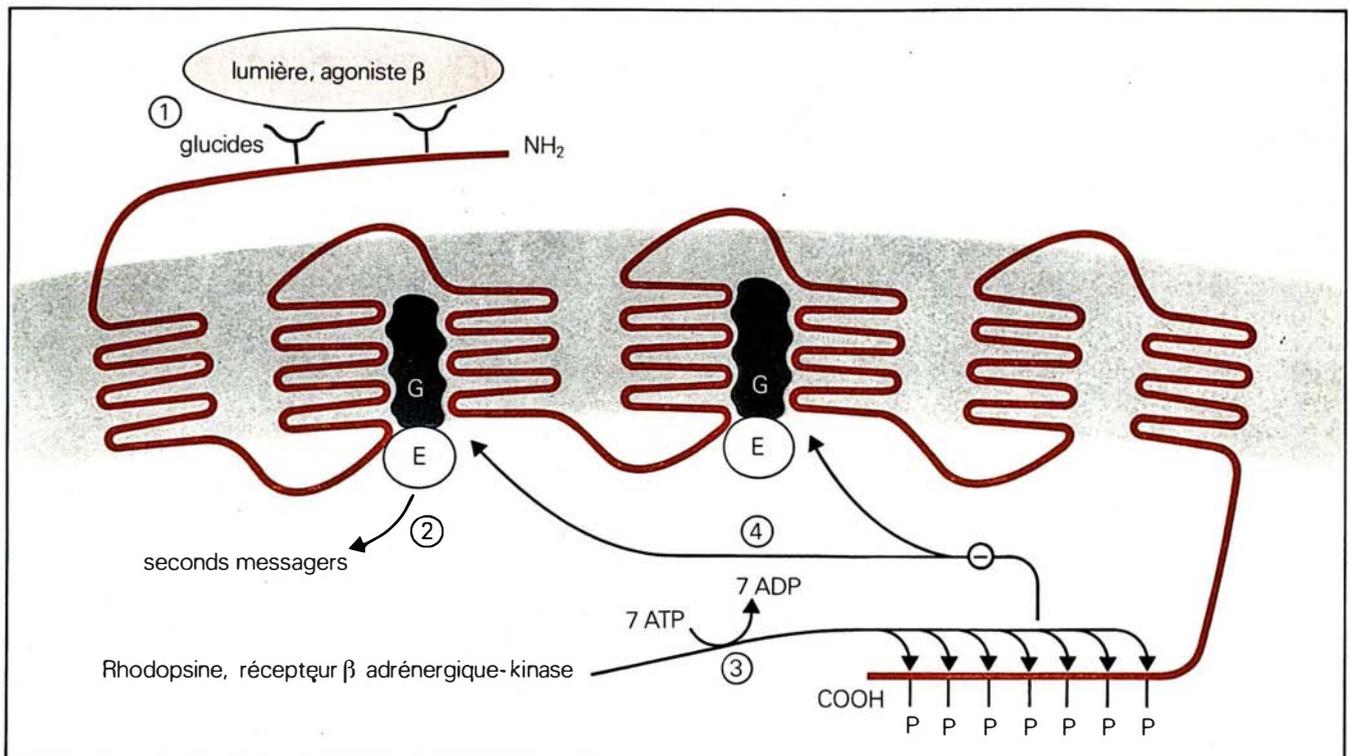


Figure 2. **Représentation schématique des molécules transmembranaires « rhodopsine » et « récepteur adrénergique » et de leur désensibilisation par phosphorylation.** La lumière, pour la rhodopsine, ou un agoniste β adrénergique stimule le récepteur (étape 1) qui, par l'intermédiaire d'une protéine G (transducine ou protéine G, voir Tableau 1), stimule l'activité d'une enzyme effectrice (étape 2) : phosphodiesterase stimulée par le GMP cyclique et détruisant l'AMPc, dans le cas de la rhodopsine, ou activation de l'adénylate cyclase synthétisant de l'AMP cyclique dans le cas du récepteur adrénergique. Le récepteur stimulé devient (étape 3) le substrat d'une protéine kinase qui le phosphoryle en plusieurs sites situés du côté COOH terminal. Cette phosphorylation « désensibilise » le récepteur (étape 4), découplant la stimulation par la lumière ou le ligand de l'effet sur l'enzyme effectrice.

contraste avec ce qui est schématisé dans la *figure 1*, sont tous deux des protéines à multiples passages trans-membranaires (*figure 2*). Lorsque la rhodopsine est stimulée par la lumière ou lorsque le récepteur β adrénergique est occupé par un β agoniste, des protéines kinases spécifiques phosphorylent les récepteurs dont la stimulation cesse alors d'être couplée avec le contrôle de l'activité des enzymes effectrices, phosphodiesterase à GMPc ou bien adénylate-cyclase (phénomène de désensibilisation). Il a été montré

récemment que la « rhodopsine-kinase » pouvait phosphoryler le récepteur β adrénergique dont, symétriquement, la kinase spécifique était active sur la rhodopsine, soulignant la profonde identité des deux systèmes [2] (*figure 2*).

Les protéines G étant donc des intermédiaires universels de la transmission des signaux de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, leurs anomalies devraient entraîner divers types de manifestations pathologiques, deux d'entre elles pouvant être des altérations dans

la perception des signaux et la transmission des messages hormonaux. De fait, chez certains des malades ayant une pseudohypoparathyroïdie, l'insensibilité à l'effet de la parathormone est due à un déficit généralisé en protéine Gs. Ces malades sont également résistants à de nombreuses hormones provoquant normalement l'activation de l'adénylate cyclase et ont, de plus, une olfaction très perturbée [3] (*tableau 1*).

Enfin, et peut-être surtout, des données récentes suggèrent que les oncogènes ras codant pour les

protéines p 21 pourraient être les gènes de structure des G protéines couplant la stimulation par des facteurs de croissance (comme le PDGF et le peptide « bombésine » ou, son équivalent chez les mammifères, le GRP, Gastrin Releasing Peptide) et l'hydrolyse par la phospholipase C du phosphatidyl inositol 4, 5 diphosphate en inositol triphosphate (IP₃) provoquant la libération du calcium des citernes de réticulum endoplasmique, et en diacylglycérol (DG), activateur de la protéine kinase C [4, 5].
On sait depuis plusieurs années que l'augmentation du cycle des inositol-phosphates est un phéno-

mène très général de la stimulation de la prolifération cellulaire. Or Wakelam *et coll.* [4] ont démontré que l'hyperexpression de la protéine p. 21^{N-ras} était associée à une augmentation de 10 à 15 fois de la réponse à la bombésine et au GRF, parallèle à une similaire augmentation de l'hydrolyse du phosphatidyl inositol 4, 5 diphosphate. Ainsi, des organes des sens à la régulation hormonale et à celle de la prolifération cellulaire, les protéines G constituent-elles un chaînon essentiel entre les mondes extra et intracellulaires.

A. K.

1. Bourne HR. GTP-binding proteins, one molecular machine can transduce diverse signals. *Nature* 1986 ; 321 : 814-16.
2. Benovic JL, Mayor F, Somers RL, Caron MG, Lefkowitz RJ. Light-dependent phosphorylation of rhodopsin by β adrenergic receptor kinase. *Nature* 1986 ; 321 : 869-72.
3. Weinstock RS, Wright HN, Spiegel AM, Levine MA, Moses AM. Olfactory dysfunction in humans with deficient guanine nucleotide binding protein. *Nature* 1986 ; 322 : 635-6.
4. Wakelam MJO, Davies SA, Houslay MD, Mckay I, Marshall CJ, Hall A. Normal p 21^N couples bombesin and other growth factor receptors to inositol-phosphate production. *Nature* 1986 ; 323 : 1736.
5. Michell B, Kirk C. G protein control of inositol-phosphate hydrolysis. *Nature* 1986 ; 323 : 1123.

Tableau I
PRINCIPAUX SYSTÈMES DE COUPLAGE TRANSMEMBRANAIRE DU SIGNAL

signaux	récepteurs	G-protéines	enzymes effectrices	seconds messagers
lumière	opsines (rhodopsine)	transducine	phosphodiesterase spécifique du GMPc	diminution du GMPc
molécules odorantes	récepteurs olfactifs	Gs	adénylate cyclase	AMPc
agonistes β adrénergiques, TSH, parathormones, VIP, etc.	récepteurs spécifiques	Gs	adénylate cyclase	AMPc
glucagon, vasopressine, cholécystokinine, sécrétine, neuropeptides	récepteurs spécifiques de deux types : 2 1	Gs G (?) (p. 21 ^{ras} ?)	adénylate cyclase phospholipase C	AMPc inositol-triphosphate et diacylglycérol (IP ₃ et DG)
agonistes α adrénergiques	récepteur α adrénergique	G ?	phospholipase C	IP ₃ et DG
facteurs de croissance (bombésine, GRP, PDGF, bradykinine...)	récepteurs spécifiques	G (?) (p. 21 ^{ras} ?)	phospholipase C	IP ₃ et DG
agonistes cholinergiques, muscariniques, somatostatine, neurotransmetteurs...	récepteurs spécifiques ?	Gi ?	adénylate cyclase guanylate cyclase (?)	diminution de l'AMPc augmentation du GMPc
glucose et ses métabolites chez la levure	?	p RAS	adénylate cyclase	AMPc

GMPc : Guanylate monophosphate cyclique. Les points d'interrogation signalent les hypothèses non confirmées. Le couplage de la guanylate cyclase reste totalement hypothétique. Ce tableau fait un point de la question probablement non définitif. Il se pourrait, par exemple, que d'autres hormones que le glucagon, la vasopressine, etc., aient plusieurs types de récepteurs mettant en jeu, outre l'adénylate cyclase, l'hydrolyse du phosphatidyl inositol diphosphate.