

L **Le signal insuline et les protéines Gi :** **la nouvelle connexion !**

Si le rôle des protéines G dans le couplage des récepteurs à sept domaines transmembranaires aux systèmes effecteurs de la cellule (adénylyl cyclase, phospholipase C, canaux ioniques...) n'est plus à démontrer [1], il en est tout autrement pour les récepteurs à activité tyrosine kinase. Le récepteur de l'insuline, l'un des mieux connus de cette classe de récepteurs membranaires, n'échappe pas à la règle. Aujourd'hui, une équipe de New York (USA) apporte la preuve irréfutable que, dans ses tissus cibles, l'action de l'insuline, ou plus précisément, l'activation par l'insuline du système de transmission intracellulaire du signal, nécessite la présence de protéines $G_{i\alpha 2}$ natives [2]. Les protéines $G_{i\alpha 2}$, constituent, avec $G_{i\alpha 1}$ et $G_{i\alpha 3}$, la sous-famille des protéines Gi, découvertes en tant que substrats de la toxine de *Bordetella pertussis* et reconnues actuellement comme des éléments essentiels du couplage des récepteurs inhibiteurs au système adénylyl cyclasique. Ainsi, c'est en utilisant en transgénèse une stratégie d'ARN antisens anti- $G_{i\alpha 2}$ que le rôle essentiel de la protéine $G_{i\alpha 2}$ dans l'action de l'insuline sur son tissu cible a pu être établi. Dans cette étude, ont été créées des souris exprimant un transgène constitué d'une séquence nucléotidique partielle antisens $G_{i\alpha 2}$, couplée aux régions régulatrices du gène *PEPCK* (*phosphoenolpyruvate carboxykinase*) [3]. Ces derniers confèrent la capacité au transgène de n'être exprimé qu'à la naissance (et non *in utero*) et d'être inductible par les glucocorticoïdes et le glucagon comme l'est la *PEPCK in vivo* [2]. Dès les premières semaines, la disparition de la synthèse de $G_{i\alpha 2}$

dans le foie et le tissu adipeux des souris transgéniques se traduit par un développement anormal des organes avec une réduction de la masse adipeuse (jusqu'à 60 %) et hépatique (30 %) et du poids corporel (30 %). Le comportement alimentaire de ces animaux étant tout à fait similaire à celui des animaux témoins, ces caractéristiques suggèrent qu'une altération du métabolisme pouvait être en cause. C'est ce qui vient d'être démontré par l'équipe new yorkaise qui rapporte aujourd'hui que l'absence de protéine $G_{i\alpha 2}$ chez les souris transgéniques se traduit par une chute de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles, manifestation évidente d'une résistance des tissus à l'insuline. En première analyse, ces animaux à jeun présentent une hyperinsulinémie (1,6 fois la concentration basale) associée à une normoglycémie. Plus grave, en revanche, est la perte de tolérance au glucose, la glycémie ne redevenant normale que 2 à 3 heures après une charge glucidique, alors que 30 minutes suffisent chez les animaux témoins. Ces résultats sont étayés par la perte de sensibilité à l'insuline, une charge insulinaire n'ayant aucun effet hypoglycémiant chez les animaux transgéniques à jeun. Ce phénotype d'avorton, associé à une hyperinsulinémie et une perte de tolérance au glucose et à l'insuline sont les caractéristiques principales d'une résistance à l'insuline qui se manifeste, chez l'homme, par un diabète non insulino-dépendant. La résistance des tissus à l'insuline a été confirmée au niveau du foie, du muscle squelettique et du tissu adipeux des souris exprimant l'antisens $G_{i\alpha 2}$. Au niveau du foie et

du muscle, l'expression de l'ARN antisens $G_{i\alpha 2}$, se traduit par une perte de l'activation de la glycogène synthétase par l'insuline. Dans les adipocytes isolés, l'insuline n'est plus capable de contrecarrer l'effet activateur de l'isoprénaline (agoniste des récepteurs β -adrénergiques) sur la lipolyse. En outre, l'insuline n'augmente plus la capture du glucose par les cellules et cela en dépit d'un transport basal de glucose tout à fait normal. Cette situation est sans doute corrélée au fait que, *in vivo*, chez les animaux transgéniques, le contrôle par l'insuline du transfert du transporteur du glucose GLUT4 du cytoplasme à la membrane des adipocytes, n'est plus observé [4]. Qui dit « résistance à l'insuline » pense « altération du récepteur de l'insuline et/ou du système de transmission du signal intracellulaire ». Rappelons ici que la première étape de l'action de l'insuline qui suit sa liaison au récepteur est l'activation de son activité tyrosine kinase intrinsèques au récepteur, conduisant, d'une part, à une autophosphorylation du récepteur et, d'autre part, à celles de protéines intracellulaires, la mieux connue étant l'IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*). Ces substrats interagissent ensuite avec d'autres protéines de la cascade de signalisation, protéines exprimant en particulier des domaines spécifiques SH2 (*src* homology 2). Parmi celles-ci, les phosphotyrosines phosphatases PTP1 et PTP2 sont particulièrement concernées puisqu'elles ont la capacité de déphosphoryler le récepteur de l'insuline et/ou IRS-1, « éteignant » ainsi le signal insuline. Chez les souris déficientes en protéine $G_{i\alpha 2}$, c'est au niveau de la phosphorylation des

tyrosines de IRS-1 que l'on observe une importante diminution par rapport aux souris témoins, altération qui pourrait résulter, en toute logique, d'une inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur et/ou d'une stimulation de l'activité tyrosine phosphatase. L'estimation de l'activité tyrosine phosphatase cellulaire totale dans le tissu adipeux, le foie et le muscle squelettique des animaux transgéniques démontre clairement qu'elle est fortement augmentée. En outre, l'augmentation de l'activité de l'une d'elles, la PTP1B, (impliquée plus spécifiquement dans le mécanisme d'action de l'insuline) et sa libération (de la membrane) dans le cytosol en sont une parfaite illustration. C'est

donc au niveau du contrôle des tyrosine phosphatases impliquées dans l'action de l'insuline que la déficience en protéine $G\alpha 2$ se manifeste et a pour conséquence une résistance à l'insuline. Si le phénotype rappelle le diabète non-insulinodépendant, il est aussi comparable au phénotype décrit chez des souris dont le gène *IRS-1* a été invalidé [5]. En revanche, il reste toutefois beaucoup moins sévère que celui lié à l'invalidation du gène du récepteur de l'insuline [6], létal à très court terme. Cette étude constitue un argument de poids en faveur d'un rôle important des protéines $G\alpha 2$ dans la réponse des tissus à l'insuline et, par extension, dans l'homéostasie glucidique. Une interrelation entre

les systèmes tyrosine kinases/phosphatases et les protéines Gi est peut-être enfin prêt d'être élucidée!

B.A.

1. Taussig R, Gilman A. Mammalian membrane-bound adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 1-4.
2. Moxham CM, Malbon CC. Insulin action impaired by deficiency of the G-protein subunit $G\alpha 2$. *Nature* 1996 ; 379 : 840-4.
3. Moxham CM, Hod Y, Malbon CC. Induction of $G\alpha 2$ -specific antisense RNA *in vivo* inhibits neonatal growth. *Science* 1993 ; 260 : 991-5.
4. Guerre-Millo M. Les transporteurs d'hexoses. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1111-9.
5. Tamemoto H, Kodawaki T, Tobe K, *et al* (18 auteurs). Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 1994 ; 372 : 182-6.
6. Joshi RL, Jami J. Souris dépourvues de récepteurs à l'insuline. *médecine/sciences* 1996, 12 : 620-3.