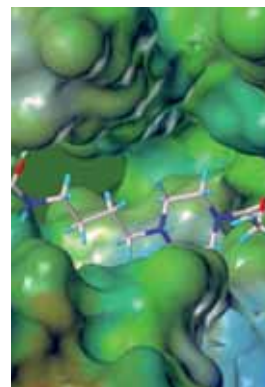


Fonction des chaperonnes moléculaires dans l'assemblage des protéines G hétérotrimériques

Mélanie Robitaille, Denis J. Dupré, Terence E. Hébert

► Les protéines G hétérotrimériques sont les intermédiaires clés permettant de transmettre les signaux extracellulaires reçus par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) aux effecteurs. Ces protéines sont composées de trois sous-unités : la sous-unité $G\alpha$ et les sous-unités $G\beta$ et $G\gamma$ formant le dimère $G\beta\gamma$. Le repliement de la sous-unité $G\beta$ est facilité par le complexe cytosolique de la chaperonine (CCT) et par la protéine PhLP-1. Nous avons récemment décelé une protéine jouant le rôle de chaperonne moléculaire pour la sous-unité $G\gamma$: la protéine de 78 kDa interagissant avec le récepteur à la dopamine (DRiP78), qui est une protéine résidente du réticulum endoplasmique. Nous avons observé une interaction entre les protéines PhLP-1 et DRiP78, ce qui suggère que ces deux chaperonnes, en plus de jouer un rôle dans les repliements des sous-unités $G\beta$ et $G\gamma$, prendraient une importante part dans l'assemblage des sous-unités $G\beta$ et $G\gamma$ en un dimère, processus encore mal compris. Cependant, beaucoup reste à faire avant de bien comprendre les mécanismes en jeu dans l'assemblage des hétérotrimères spécifiques. En effet, aucune chaperonne moléculaire n'a encore été détectée pour la sous-unité $G\alpha$ et les mécanismes de l'interaction de la sous-unité $G\alpha$ naissante et du dimère $G\beta\gamma$ nouvellement assemblé ne sont pas encore connus. ◀



tose ou la chimiotaxie. Selon le mécanisme classique, l'interaction d'un ligand avec un RCPG crée un changement conformationnel du récepteur qui permet l'activation de la protéine G hétérotrimérique. Cette activation se traduit par l'échange de la molécule de GDP liant la sous-unité $G\alpha$ contre une molécule de GTP. Puisque l'affinité de la forme $G\alpha$ -GTP pour le dimère $G\beta\gamma$ est moindre que pour la forme $G\alpha$ -GDP, l'activation de la protéine G occasionne la dissociation des sous-unités $G\alpha$ et $G\beta\gamma$. La sous-unité $G\alpha$ peut alors interagir avec ses effecteurs propres afin de réguler leur activité. Le dimère $G\beta\gamma$ possède également des effecteurs particuliers qui sont régulés lors de l'activation de la protéine G. Par exemple, les sous-unités $G\beta\gamma$ ralentissent le rythme cardiaque *via* leur association avec les canaux potassiques à rectification entrante Kir3.1/Kir3.4. Elles augmentent la production

M. Robitaille :
 Département de biochimie,
 Université de Montréal,
 CP 6128, succursale
 centre-ville, Montréal,
 Québec H3C 3J7 Canada
 et Department of pharmacology
 and therapeutics,
 McGill University,
 McIntyre Medical
 Sciences Building,
 3655 promenade
 Sir William Osler, Montréal,
 Québec H3G 1Y6 Canada.
 T.E. Hébert : Department
 of pharmacology
 and therapeutics,
 McGill University, McIntyre
 Medical Sciences Building,
 Montréal, Faculty of Medicine,
 13th floor, room 1303,
 McIntyre Medical
 Sciences Building,
 3655 promenade
 Sir William Osler, Montréal,
 Québec H3G 1Y6, Canada.
terence.hebert@mcgill.ca
 D.J. Dupré : Department
 of pharmacology,
 Dalhousie University, Halifax,
 Nova Scotia B3H 1X5, Canada.

Protéines G hétérotrimériques : une grande diversité d'assemblage des trois sous-unités

Les protéines G hétérotrimériques permettent de transmettre les signaux extérieurs reçus par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) vers l'intérieur de la cellule. Les protéines G sont formées de trois sous-unités : $G\alpha$, $G\beta$ et $G\gamma$. Les protéines G hétérotrimériques sont parties prenantes de nombreux processus biologiques, en particulier la prolifération cellulaire, l'apop-

de l'acide arachidonique *via* la phospholipase 2 et agissent en synergie avec la sous-unité $G\alpha$ afin de favoriser la production d'AMP cyclique par l'intermédiaire de l'adénylate cyclase II. À ce jour, 15 sous-unités $G\alpha$, 5 sous-unités $G\beta$ et 11 sous-unités $G\gamma$ ont été identifiées chez l'humain [1]. Certaines sous-unités ne sont détectées que dans des types cellulaires spécifiques, tel est le cas de la sous-unité $G\alpha$ localisée uniquement dans les cellules du système visuel. D'autres, au contraire, semblent s'accommoder de tous les types cellulaires. Théoriquement, plus de 800 combinaisons de protéines G hétérotrimériques différentes pourraient exister, cependant leur association est limitée à cause notamment d'une distribution cellulaire et tissulaire spécifique, tel que nous l'avons mentionné précédemment. Au-delà de cette singularité tissulaire, les mécanismes de la sélectivité d'assemblage des diverses sous-unités qui contribuent à former de façon spécifique certains hétérotrimères ne sont pas encore connus. La plupart des sous-unités de $G\beta$ et de $G\gamma$ peuvent former un dimère *in vitro*, néanmoins quelques exceptions ont été rapportées. Par exemple, la sous-unité $G\beta_1$ peut interagir avec les sous-unités $G\gamma_1$ et $G\gamma_2$ mais la sous-unité $G\beta_2$, elle, ne peut s'associer qu'à la sous-unité $G\gamma_2$ [2]. Les mécanismes fondamentaux du repliement initial de chaque sous-unité, tout comme ceux régulant leur association en une protéine hétérotrimérique fonctionnelle, ne sont pas encore très bien élucidés. Cet article offre une synthèse des plus récentes percées sur le sujet.

Assemblage du dimère $G\beta\gamma$

Bien qu'il soit formé de deux polypeptides, le dimère $G\beta\gamma$ exerce son action comme s'il n'était composé que d'une seule protéine. En effet, une fois assemblées, les sous-unités $G\beta$ et $G\gamma$ sont physiologiquement liées ; elles ne se sépareront que sous l'effet d'agents dénaturants [3]. Cependant, chacun des deux polypeptides est synthétisé séparément, et ils ne semblent pas pouvoir s'associer spontanément de façon efficace. Ce constat suggère que l'intervention de protéines accessoires est nécessaire lors de ce processus. À ce jour, les événements menant à la formation de ce dimère, c'est-à-dire les mécanismes permettant l'interaction initiale des deux polypeptides $G\beta$ et $G\gamma$ et contrôlant la spécificité de combinaison de sous-unités, doivent être clarifiés. Les études d'association des sous-unités $G\beta\gamma$ ont d'abord été réalisées dans des systèmes de production de protéines *in vitro*, tels que les réticulocytes de lapins ou les extraits de germe de blé, qui peuvent assurer la production de protéines en fournissant la machinerie cellulaire eucaryote nécessaire à leur synthèse. Ces études ont démontré qu'il est possible de synthétiser les dimères $G\beta_1\gamma_1$ et $G\beta_1\gamma_2$ *in vitro* à partir de lysats de réticulocytes de lapins, mais que seulement 30 à 50 % des sous-unités synthétisées formeront un dimère fonctionnel [4]. Cependant, lorsque la sous-unité $G\beta$ est synthétisée à partir d'extraits de germe de blé, avec le même rendement que dans les réticulocytes de lapins, elle n'a pas la capacité de s'associer à la sous-unité $G\gamma$ afin de former un dimère $G\beta\gamma$ [5]. Ces résultats suggèrent que les réticulocytes de lapins possèdent des facteurs propres aux mammifères qui sont absents des extraits de germe de blé. Ces

facteurs, probablement des chaperonnes moléculaires, semblent être importants pour le repliement de la sous-unité $G\beta$ ou son association avec la sous-unité $G\gamma$. Les sous-unités $G\gamma$, quant à elles, peuvent être synthétisées dans les lysats de réticulocytes de lapins, les extraits de germe de blé ou les bactéries et former un dimère avec les $G\beta$ synthétisés dans les lysats de réticulocytes de lapins. Ces résultats peuvent suggérer que des protéines chaperonnes sont indispensables pour le repliement des sous-unités $G\beta$ et/ou l'assemblage subséquent du dimère $G\beta\gamma$ [5].

Les chaperonnes générales

Le repliement et l'assemblage des protéines dans la cellule requièrent généralement l'assistance d'un groupe de protéines appelées les chaperonnes moléculaires. Ces protéines possèdent plusieurs fonctions telles que la reconnaissance des protéines non repliées (assistance aux protéines nouvellement synthétisées dans leur processus de repliement), partiellement repliées (la stabilisation des structures intermédiaires) ou mal repliées. Les chaperonnes moléculaires les plus répandues dans le cytoplasme des eucaryotes sont Hsp70 (*heat shock protein 70*), TRiC/CCT (*TCP1-ring complex or chaperonin containing TCP1*) et Hsp90. Certes plusieurs protéines chaperonnes, en particulier Bip et calnexine, supervisent le repliement des protéines dans la lumière du réticulum endoplasmique. Chacune de ces protéines est essentielle à la viabilité des organismes, ce qui suggère qu'elles possèdent toutes des fonctions bien distinctes [6, 7]. Ces chaperonnes sont dites générales car elles sont en quantité très abondante dans les cellules et activent la catalyse du repliement des protéines nouvellement synthétisées. En outre, elles partagent la propriété de reconnaître des séquences d'acides aminés - c'est leur fonction principale - plutôt qu'une protéine précise. Un des premiers indices évoquant l'action d'une chaperonne générale lors du repliement et de l'assemblage du dimère $G\beta\gamma$ provient des études sur la protéine de choc thermique de 90 kDa : Hsp90. La protéine Hsp90 interagit de préférence avec la sous-unité $G\beta$ libre plutôt qu'avec la forme dimérique $G\beta\gamma$ [8], cette propriété suggère qu'elle jouerait un rôle dans le repliement de la sous-unité $G\beta$ ou lors de l'assemblage du dimère $G\beta\gamma$. Aux chaperonnes générales s'ajoutent des protéines chaperonnes spécifiques qui, elles aussi, participent au repliement et/ou à la formation de complexes de protéines particulières. Récemment, des protéines chaperonnes spécifiques engagées dans le repliement des sous-unités de l'hétérotrimère $G\alpha\beta\gamma$ ont été détectées.

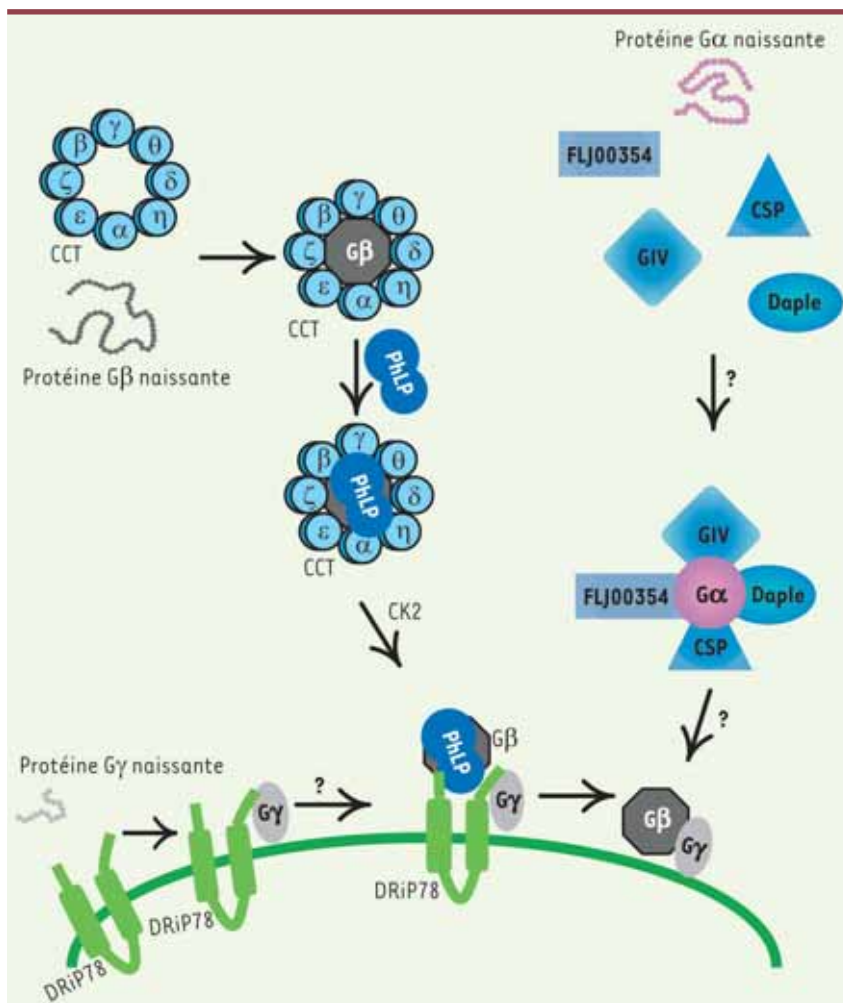


Figure 1. Les chaperonnes impliquées dans l'assemblage de la protéine G hétérotrimérique. Dans ce modèle proposé, la protéine G β naissante forme un complexe ternaire avec les protéines CCT et PhLP. La phosphorylation de PhLP par la protéine CK2 provoque le relâchement d'un complexe G β -PhLP du CCT. Pour sa part, la sous-unité G γ naissante sera associée à la protéine DRiP78, à la membrane du réticulum endoplasmique. L'interaction entre DRiP78 et PhLP permettra l'assemblage du dimère G $\beta\gamma$. La protéine G α naissante sera potentiellement complexée aux chaperonnes CSP, GIV, Daple et/ou FLJ00354. Il faudra déterminer si les chaperonnes du dimère G $\beta\gamma$ interagissent avec la sous-unité G α et/ou ses protéines chaperonnes potentielles afin de former l'hétérotrimère.

d'une famille de protéines cytosoliques régulant la fonction des protéines G. Cette famille comporte au moins 33 gènes répartis dans de nombreux organismes. Cinq d'entre eux ont été repérés chez l'humain, ils peuvent être divisés en trois classes : phosducine-I, phosducine-II et phosducine-III [15]. Les premières études sur le rôle des protéines phosducines leur ont attribué des fonctions d'inhibiteurs de la signalisation déclenchée ou provoquée par les protéines G. Le mécanisme élaboré suggérait qu'en séquestrant le dimère G $\beta\gamma$, les phosducines empêchent l'interaction avec la sous-unité G α et ses effecteurs [16, 17]. D'autres études, cependant, suggèrent un rôle différent pour certains membres de la famille des phosducines. Une équipe de recherche a observé récemment que la protéine PhLP1 (*phosducin-like protein 1*) peut interagir avec le complexe CCT, sans toutefois être un substrat du CCT puisqu'elle est déjà sous sa forme fonctionnelle lorsqu'elle interagit avec celui-ci. On lui attribuerait plutôt un rôle de cochaperonne, agent nécessaire dans le processus de repliement de certaines protéines dépendantes du CCT [18]. Étant donné le rôle du CCT dans le repliement de G β [17], PhLP pourrait agir comme cochaperonne facilitant le repliement de la sous-unité G β jusqu'à sa conformation finale. Cette hypothèse est soutenue par des observations faites chez *Dictyostelium discoideum* [19]. Dans ces cellules, la suppression de la protéine PhLP1 empêche la co-immunoprécipitation des sous-unités G β et G γ sous la

Des chaperonnes pour G β

Le complexe cytosolique de la chaperonine (*chaperone-containing T-complex polypeptide 1* : CCT) est essentiel pour le repliement des protéines synthétisées dans le cytosol des cellules eucaryotes [9]. Les polypeptides nouvellement formés s'associent avec la structure en forme de bague du CCT et cette interaction diminue les niveaux d'énergie d'activation requis pour former la structure tridimensionnelle des protéines naissantes [10]. Les sous-unités G α et G β , ainsi que plusieurs protéines comprenant une région WD40 en feuillet β (*β -propeller WD40*) [11-13] sont des substrats connus du complexe CCT. Une étude a montré que des sous-unités G β synthétisées dans des réticulocytes de lapins peuvent être immunoprécipitées avec le CCT. Le complexe CCT possède une activité ATPasique directement liée à son rôle de facilitation du repliement des protéines. Ainsi, l'inhibition de cette activité ATPasique diminue grandement la quantité de dimère G $\beta\gamma$ produit, suggérant un rôle actif du CCT dans le repliement de la sous-unité G β et la formation du dimère [14].

La découverte de la protéine phosducine dans les cellules photoréceptrices de la rétine, et, par la suite, la détection des protéines PhLP (*phosducin-like proteins*) ont permis de mettre en évidence l'existence

de la signalisation déclenchée ou provoquée par les protéines G. Le mécanisme élaboré suggérait qu'en séquestrant le dimère G $\beta\gamma$, les phosducines empêchent l'interaction avec la sous-unité G α et ses effecteurs [16, 17]. D'autres études, cependant, suggèrent un rôle différent pour certains membres de la famille des phosducines. Une équipe de recherche a observé récemment que la protéine PhLP1 (*phosducin-like protein 1*) peut interagir avec le complexe CCT, sans toutefois être un substrat du CCT puisqu'elle est déjà sous sa forme fonctionnelle lorsqu'elle interagit avec celui-ci. On lui attribuerait plutôt un rôle de cochaperonne, agent nécessaire dans le processus de repliement de certaines protéines dépendantes du CCT [18]. Étant donné le rôle du CCT dans le repliement de G β [17], PhLP pourrait agir comme cochaperonne facilitant le repliement de la sous-unité G β jusqu'à sa conformation finale. Cette hypothèse est soutenue par des observations faites chez *Dictyostelium discoideum* [19]. Dans ces cellules, la suppression de la protéine PhLP1 empêche la co-immunoprécipitation des sous-unités G β et G γ sous la

forme d'un dimère. De plus, dans ces mêmes cellules, la sous-unité $G\gamma$ n'est pas modifiée par l'ajout d'un lipide, étape première des modifications post-traductionnelles subies par le dimère $G\beta\gamma$ suivant son assemblage. Dans les cellules de type sauvage, les sous-unités $G\beta$ et $G\gamma$ se retrouvent principalement ancrées à la membrane plasmique, tandis que dans les cellules où la protéine PhLP1 a été supprimée, les sous-unités $G\beta$ et $G\gamma$ sont principalement cytoplasmiques [15]. Il est possible de détecter les formes monomériques de $G\beta$ et de $G\gamma$ dans les cellules supprimant PhLP1, mais la forme dimérique en est absente. Cela suggère donc un rôle important pour PhLP1 lors de l'assemblage du dimère.

À la suite des étapes de repliement de la sous-unité $G\beta$, celle-ci doit s'associer à la sous-unité $G\gamma$ pour former un complexe fonctionnel. Afin de procéder à l'assemblage du dimère $G\beta\gamma$, la protéine PhLP1 doit être phosphorylée par la protéine kinase CK2 (*casein kinase 2*). La phosphorylation par CK2 déstabilise le complexe ternaire PhLP1/ $G\beta$ /CCT et provoque la relâche de la sous-unité $G\beta$ par le CCT, permettant, de ce fait, l'association avec $G\gamma$, créant un complexe intermédiaire PhLP1/ $G\beta_1$ / $G\gamma_2$ [20, 21]. Le mécanisme provoquant la relâche de la sous-unité $G\beta$ associerait la répulsion stérique entre les phosphates de PhLP1 et les résidus chargés négativement dans le domaine apical de CCT. Cette répulsion cause la dissociation de l'intermédiaire PhLP1 phosphorylé/ $G\beta$ qui pourra s'associer éventuellement à la sous-unité $G\gamma$.

Une chaperonne pour $G\gamma$

Contrairement à ce qui est observé pour $G\beta$, les sous-unités $G\gamma$ seules n'interagissent pas avec le CCT [14]. Toutefois, nous avons récemment détecté une autre chaperonne pour la sous-unité $G\gamma$: la protéine de 78 kDa interagissant avec le récepteur à la dopamine (DRiP78 pour *dopamine receptor-interacting protein 78*). DRiP78 est une protéine membranaire du réticulum endoplasmique appartenant à la même famille que les co-chaperonnes Hsp40 (la famille des protéines DnaJ). La protéine DRiP78 est connue pour son action dans le transport dans la membrane plasmique de plusieurs récepteurs transmembranaires comme le récepteur dopaminergique D1, le M2 muscarinique, le récepteur de l'angiotensine II AT1 et le récepteur β_2 -adrénergique (β_2 AR) [22-24]. La sous-unité $G\gamma$ et la protéine DRiP78 interagissent au niveau du réticulum endoplasmique. Cette étude [24] démontre que lorsque la synthèse protéique *de novo* est bloquée par le cycloheximide, la suppression de la synthèse de DRiP78 endogène, par l'utilisation de petits ARN formant des boucles en épingles à cheveux (shRNA), réduit les niveaux de la protéine $G\gamma_2$ comparés au contrôle sans shRNA. Ces résultats nous ont permis de suggérer un rôle pour la protéine DRiP78 dans le maintien de la stabilité des sous-unités $G\gamma$ naissantes en l'absence de son partenaire d'hétérodimérisation $G\beta$. Comme très peu d'études se sont attardées sur le rôle des chaperonnes dans les processus d'assemblage de complexes de signalisation, d'autres travaux seraient nécessaires à une compréhension fine des mécanismes régulant l'assemblage. Par exemple, l'utilisation de cellules où les sous-unités $G\beta$ sont supprimées pourrait constituer un outil intéressant afin de mieux caractériser le rôle de la protéine DRiP78

dans le maintien de la stabilité de la sous-unité $G\gamma_2$. En effet, dans ces cellules, la présence de DRiP78 exogène devrait provoquer une augmentation des taux intracellulaires de $G\gamma_2$ monomériques.

Jusqu'à maintenant, aucune interaction n'a pu être détectée entre la protéine DRiP78 et la sous-unité $G\beta$. Nous croyons peu probable la formation d'un complexe ternaire de $G\beta\gamma$ avec DRiP78 puisque la sous-unité $G\beta_1$ entre en concurrence avec DRiP78 pour interagir avec la sous-unité $G\gamma_2$ [24]. Cependant, la protéine DRiP78 peut s'associer directement avec la protéine PhLP1 [24], cette alliance suggère que le complexe PhLP1- $G\beta$ peut s'assembler avec le complexe DRiP78- $G\gamma$ et participer à la formation du dimère actif $G\beta\gamma$. Il reste à déterminer comment ces deux complexes interagissent ensemble pour favoriser la formation du dimère $G\beta\gamma$ (Figure 1).

Des chaperonnes potentielles pour $G\alpha$?

Jusqu'à maintenant, nous détenons très peu d'informations concernant la synthèse et l'assemblage de la sous-unité $G\alpha$ avec les autres sous-unités formant la protéine G fonctionnelle. Récemment, de nouvelles protéines interagissant avec la sous-unité $G\alpha$ ont été identifiées. Ces protéines ne font pas partie des effecteurs réguliers des protéines G, comprenant majoritairement des enzymes et des canaux potassiques qui régulent la production de second messager. Parmi celles-ci, notons les protéines CSP (*J domain-containing cysteine string protein* ; [25]), GIV (*G α -interacting vesicle-associated protein* ; [26]), Daple [26] et FLJ00354 [26]. Fait intéressant, la protéine CSP contient un domaine J caractéristique des protéines de la famille des chaperonnes DnaJ/Hsp40, tout comme DRiP78. Jusqu'à maintenant, personne n'a encore étudié le rôle de ces protéines dans la maturation et la stabilité des sous-unités $G\alpha$ ainsi que dans la formation ou l'assemblage des protéines G hétérotrimériques. Nous croyons que l'étude de ces protéines pourrait révéler certains des liens manquants pour l'assemblage de la protéine G hétérotrimérique. Puisque $G\alpha$ et PhLP-1 partagent le même domaine d'interaction sur la sous-unité $G\beta$ [27], des études subséquentes devront être faites afin de déterminer si la sous-unité $G\alpha$ et/ou ses chaperonnes potentielles pourraient jouer un rôle dans le détachement du dimère $G\beta\gamma$ des chaperonnes PhLP-1 et DRiP78.

Quo vadis ?

L'assemblage de la protéine G hétérotrimérique semble être régi par un certain nombre de protéines chaperonnes nouvellement détectées. Les sous-unités $G\beta$,

à l'exception de la sous-unité $G\beta_5$, comportent des séquences très similaires, ce qui permet de croire qu'un nombre limité de chaperonnes de base pourraient interagir avec les sous-unités $G\beta_{1-4}$. En fait, il a été récemment démontré que les protéines PhLP-1 et CCT disposent de moyens d'agir comme chaperonnes pour les sous-unités $G\beta_{1-5}$. Cependant, la sous-unité $G\beta_5$ est relâchée de PhLP-1 pour interagir avec ses partenaires, tels que la protéine RGS7 [28]. La famille des $G\gamma$ montre une plus grande divergence de séquences entre ses membres, et il reste à déterminer s'il existe des chaperonnes spécifiques pour les différentes sous-unités. Nos résultats avec DRiP78 suggèrent que d'autres chaperonnes pourraient être associées à l'assemblage des dimères $G\beta\gamma$, puisque DRiP78 n'interagit pas avec toutes les sous-unités $G\gamma$. La famille des protéines DnaJ, dont fait partie la protéine DRiP78, comprend plusieurs autres membres qui pourraient remplir ces rôles. Plusieurs études ont montré une spécificité des hétérotrimères pour certaines fonctions cellulaires ou pour la spécificité de la signalisation des RCPG [29]. Il apparaît donc évident que les cellules doivent posséder un mode de régulation afin d'emboîter les bonnes sous-unités avec les bonnes fonctions. Cependant, ce mécanisme nous est toujours totalement inconnu. Il serait donc intéressant de déterminer si des hétérotrimères composés de sous-unités différentes recourent aux mêmes protéines chaperonnes. Si cela n'est pas le cas, ces chaperonnes pourraient très certainement faciliter la formation de complexes des isoformes spécifiques des sous-unités de la protéine G et même des complexes récepteurs-protéines G spécifiques. Éventuellement, ceci pourra mener à l'ultime question : est-ce que des protéines chaperonnes déterminées pourraient être ciblées dans l'hypothèse d'une stratégie thérapeutique dirigée vers une voie de signalisation bien précise ? \diamond

SUMMARY

The role of molecular chaperones in the assembly of heterotrimeric G proteins

Extracellular signals received by G protein-coupled receptors (GPCRs) are transduced into intracellular responses following the activation of heterotrimeric G proteins. As their names suggests, they are composed of three subunits, $G\alpha$ and $G\beta\gamma$, the latter being effectively treated as a single entity. The $G\beta\gamma$ dimer is assembled with the aid of a number of molecular chaperones in a tightly regulated process. The folding of nascent $G\beta_1$ is favoured by cellular chaperones such as PhLP-1 and CCT and the ER-resident protein DRiP78 plays an important role in the stability of nascent $G\gamma_2$ subunits. However, much work remains to be done to completely understand the mechanisms underlying assembly of the heterotrimer. \diamond

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Hurowitz EH, Melnyk JM, Chen YJ, et al. Genomic characterization of the human heterotrimeric G protein α , β and γ subunit genes. *DNA Res* 2000 ; 7 : 111-20.
- Schmidt CJ, Thomas TC, Levine MA, Neer EJ. Specificity of G protein b and g subunit interactions. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 13807-10.
- Hildebrandt JD, Codina J, Risinger R, Birnbaumer L. Identification of a γ subunit associated with the adenylyl cyclase regulatory proteins Ns and Ni. *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 2039-42.
- Schmidt CJ, Neer EJ. *In vitro* synthesis of G protein $\beta\gamma$ dimers. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 4538-44.
- Mende U, Schmidt CJ, Yi F, et al. The G protein γ subunit. Requirements for dimerization with β subunits. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 15892-8.
- Frydman J. Folding of newly translated proteins *in vivo*: the role of molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 2001 ; 70 : 603-47.
- Young JC, Agashe VR, Siegers K, Hartl FU. Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 781-91.
- Clapham DE, Neer EJ. G protein $\beta\gamma$ subunits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997 ; 37 : 167-203.
- Leroux MR, Hartl FU. Protein folding: versatility of the cytosolic chaperonin TRiC/CCT. *Curr Biol* 2000 ; 10 : R260-4.
- Hynes GM, Willison KR. Individual subunits of the eukaryotic cytosolic chaperonin mediate interactions with binding sites located on subdomains of β -actin. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 18985-94.
- Farr GW, Scharl EC, Schumacher RJ, et al. Chaperonin-mediated folding in the eukaryotic cytosol proceeds through rounds of release of native and nonnative forms. *Cell* 1997 ; 89 : 927-37.
- Siegers K, Bolter B, Schwarz JP, et al. TRiC/CCT cooperates with different upstream chaperones in the folding of distinct protein classes. *EMBO J* 2003 ; 22 : 5230-40.
- Valpuesta JM, Martin-Benito J, Gomez-Puertas P, et al. Structure and function of a protein folding machine: the eukaryotic cytosolic chaperonin CCT. *FEBS Lett* 2002 ; 529 : 11-6.
- Wells CA, Dings J, Hildebrandt JD. Role of the chaperonin CCT/TRiC complex in G protein $\beta\gamma$ -dimer assembly. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 20221-32.
- Blaauw M, Knol JC, Kortholt A, et al. Phosducin-like proteins in *Dictyostelium discoideum*: implications for the phosducin family of proteins. *EMBO J* 2003 ; 22 : 5047-57.
- Bauer PH, Muller S, Puzicha M, et al. Phosducin is a protein kinase A-regulated G-protein regulator. *Nature* 1992 ; 358 : 73-6.
- Lee RH, Ting TD, Lieberman BS, et al. Regulation of retinal cGMP cascade by phosducin in bovine rod photoreceptor cells. Interaction of phosducin and transducin. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 25104-12.
- McLaughlin JN, Thulin CD, Hart SJ, et al. Regulatory interaction of phosducin-like protein with the cytosolic chaperonin complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 7962-7.
- Knol JC, Engel R, Blaauw M, et al. The phosducin-like protein PhLP1 is essential for $G\beta\gamma$ dimer formation in *Dictyostelium discoideum*. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 8393-400.
- Lukov GL, Hu T, McLaughlin JN, et al. Phosducin-like protein acts as a molecular chaperone for G protein $\beta\gamma$ dimer assembly. *EMBO J* 2005 ; 24 : 1965-75.
- Lukov GL, Baker CM, Ludtke PJ, et al. Mechanism of assembly of G protein $\beta\gamma$ subunits by protein kinase CK2-phosphorylated phosducin-like protein and the cytosolic chaperonin complex. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 22261-74.
- Bermak JC, Li M, Bullock C, Zhou QY. Regulation of transport of the dopamine D1 receptor by a new membrane-associated ER protein. *Nat Cell Biol* 2001 ; 3 : 492-8.
- Leclerc PC, Auger-Messier M, Lanctôt PM, et al. A polyaromatic caveolin-binding-like motif in the cytoplasmic tail of the type 1 receptor for angiotensin II plays an important role in receptor trafficking and signaling. *Endocrinology* 2002 ; 143 : 4702-10.
- Dupré DJ, Robitaille M, Richer M, et al. Dopamine receptor-interacting protein 78 acts as a molecular chaperone for $G\gamma$ subunits before assembly with $G\beta$. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 13703-15.
- Natochin M, Campbell TN, Barren B, et al. Characterization of the G α (s) regulator cysteine string protein. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 30236-41.
- Le-Niculescu H, Niesman I, Fischer T, et al. Identification and characterization of GIV, a novel G α i/s-interacting protein found on COPI, endoplasmic reticulum-Golgi transport vesicles. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 22012-20.
- Thibault C, Sganga MW, Miles MF. Interaction of phosducin-like protein with G protein $\beta\gamma$ subunits. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 12253-6.
- Howlett AC, Gray AJ, Hunter JM, Willardson BM. The role of molecular chaperones in G protein $\beta\gamma$ /regulator of G protein signaling dimer assembly and G protein $\beta\gamma$ dimer specificity. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 16386-99.
- Robishaw JD, Berlot CH. Translating G protein subunit diversity into functional specificity. *Curr Opin Cell Biol* 2004 ; 16 : 206-9.

TIRÉS À PART

T.E. Hébert

Adult somatic stem cells: new perspectives

Under the High Patronage of His Serene Highness Prince Albert II of Monaco

November 26th - 28th 2009
Auditorium Rainier III, Monaco

2nd international congress on
Responsible
Stem Cell
Research **RSCR**

CALL FOR ABSTRACT
October 24th 2009

Scientific Committee

Chair

Prof. Eliane GLUCKMAN (Paris, France)

Members

Prof. Hal BROXMEYER (Indianapolis, USA)

Prof. Colin McGUICKIN (Lyon, France)

Dr. Jacques SUAUDEAU (Rome, Italy)

Prof. Angelo VESCOVI (Milan, Italy)

Organizing Secretariat



Public Creations - Partner of AIM Group



74, boulevard d'Italie - MC 98000 Monaco
Tel. + 377 97973555 - Fax + 377 97973550
E-mail : info@stemcellsmonaco2009.org

For all information about the congress, please visit our website:

www.stemcellsmonaco2009.org



Partnership with:



Organizers:

