Bull. Acad. Natle Méd., 2012, *196*, nº 9, 1765-1775, séance du 4 décembre 2012

COMMUNICATION

Les récepteurs couplés aux protéines G : caractéristiques générales et mécanismes d'activation

MOTS-CLÉS : RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G. PROTÉINES G

G-protein-coupled receptors: general features and activation mechanisms

KEY-WORDS (Index Medicus) : RECEPTORS, G-PROTEIN-COUPLED. GTP-BINDING PROTEINS

Joël BOCKAERT *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) sont des protéines membranaires ayant une structure à sept domaines transmembranaires chargées de reconnaître des messages externes (lumière, odeurs, etc.) ou internes (hormones, neurotransmetteurs). Suivant l'activation par ces messages, les RCPGs activent une plusieurs protéines G en assurant l'échange GDP/GTP sur la sous unité α de ces protéines hétérotrimériques (composées de « sous unités α, β, γ). La (ou les) sous unités α des protéines G, sous forme GTP, modulent ensuite des effecteurs (enzymes, comme l'adénylyl cyclase ou des canaux ioniques). Des travaux récents indiquent que les GPCRs peuvent aussi stimuler des voies de signalisation indépendantes des protéines G. Le succès évolutif de ces protéines a été considérable, le « bricolage évolutif » a généré des structures capables de reconnaître des messages très différents tels les photons, le Ca2+, des petites molécules comme la sérotonine ou des grosses protéines comme les hormones glycoprotéines. Ils sont la cible de 30-40 % des médicaments. Des progrès considérables ont été réalisés, depuis cinq ans, sur leur structure et leur mécanismes d'activation. En effet, une cinquantaine de structures ont été cristallisées en présence d'agonistes, d'antagonistes ou d'agonistes inverses. Un cristal de récepteur β2-adrénergique associé à la protéine Gs a même été obtenu sous forme « active ». Ces travaux devraient permettre de découvrir de nouveaux médicaments.

* Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS UMR 5203, Inserm U661, Universités de Montpellier 1 et 2. CNRS, Génomique Fonctionnelle, 141 rue de la Cardonille — 34094 Montpellier cedex 5 ; e-mail : joel.bockaert@igf.cnrs.fr

Tirés à part : Professeur Joël BOCKAERT, même adresse
Article reçu le 21 novembre 2012.

SUMMARY

G-protein-coupled receptors (GPCRs) are 7-transmembrane-domain proteins that recognize external messages such as photons and odorants, and also internal messages such as hormones and neurotransmitters. Following activation by these messages, GPCRs activate one or several heterotrimeric G proteins (each composed of 3 subunits α, β and γ) by stimulating GDP/GTP exchange on the nucleotide binding site of the α subunit. The GTP form of the α subunit then activates effectors such as enzymes (adenylyl cyclase for example) or ion channels. New data indicate that GPCRs can also trigger G-protein-independent signaling. The evolutionary success of GPCRs is considerable, having given rise to GPCRs that can recognize messages as varied as photons, small neurotransmitters, large hormones and Ca2+. GPCRs are the molecular targets of 30-40 % of therapeutic drugs. Considerable progress has been made in the past 5 years in our understanding of the structure and activation of GPCR, thanks largely to the crystallization of 50 GPCRs bound to agonists, antagonists and inverse-agonists. A crystal of an " activated " β2-adrenergic receptor associated with a Gs protein has been obtained. This knowledge will certainly lead to the discovery of new drugs.

INTRODUCTION

Les êtres uni- ou multicellulaires doivent évaluer en permanence les caractéristiques physiques et chimiques de leur environnement afin d'élaborer les réponses comportementales appropriées. Pour les êtres multicellulaires, un problème supplémentaire consiste à coordonner l'activité de millions de cellules grâce à l'échange de molécules messages dont les plus connues sont les hormones et les neuromédiateurs. Il est remarquable que la reconnaissance des signaux extracellulaires (lumière, odeurs, molécules du goût) ou des signaux intercellulaires (hormones, neurotransmetteurs) implique, dans la majorité des cas, des récepteurs couplés à des protéines G (RCPGs). Ceux-ci ont une structure et des mécanismes d'activation similaires. Le prix Nobel de chimie 2012 vient d'être décerné à Robert Lefkowitz et Brian Kobilka pour leurs travaux sur les RCPGs. (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/)

LES RCPGS : UN SUCCÈS ÉVOLUTIF ET DES CIBLES PRIVILÉGIÉES POUR DES MÉDICAMENTS

Les RCPGs sont des protéines membranaires ayant une structure à sept domaines transmembranaires (TM). Les 7 TM sont des hélices α reliées par trois boucles intracellulaires (i1 à i3) et trois boucles extracellulaires (e1 à e3) (Figure 1). Un domaine en α-hélice supplémentaire appelé hélice 8 (ou TM8) se situe après le TM7 et son orientation est parallèle à la surface interne de la membrane (Figure 1). Deux cystéines sont souvent présentes après cette hélice. Elles sont généralement associées a un palmitate ce qui permet un ancrage supplémentaire à la membrane (Figure 1).

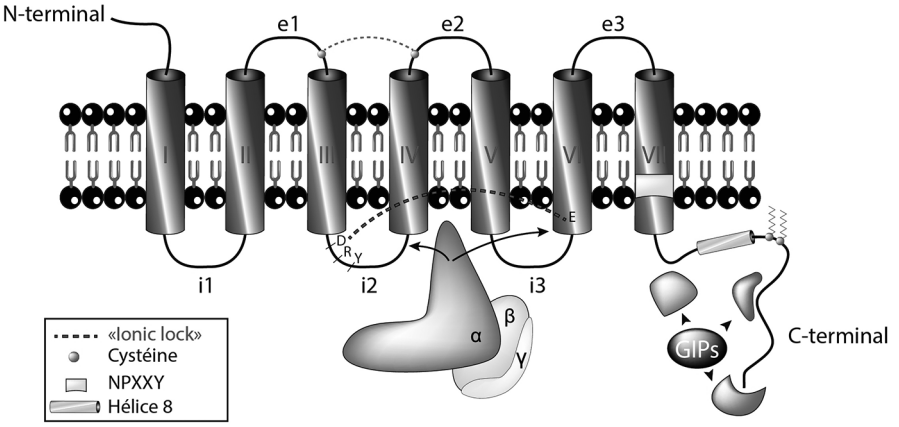

FIG. 1. — Structure générale des RCPGs

Les RCPGs ont une origine évolutive commune. Le succès évolutif de ces protéines a été considérable, le « bricolage évolutif » a généré des structures capables de reconnaître des messages très différents tels les photons, des petites molécules comme la sérotonine ou des grosses protéines comme les hormones glycoprotéines (Figure 2) [1]. Plus de mille RCPGs ont été recensés dans les génomes d'êtres multicellulaires aussi évolutivement distants que Caenorhabitis elegans, les rongeurs ou l'homme. Chez la levure, deux types de RCPGs existent, assurant d'une part la reconnaissance du glucose (Gpr1) dont une fonction est de contrôler leur croissance et d'autre part celle des phéromones (Ste2-Ste3) dont la fonction est la reproduction sexuée : nourriture et sexe déjà [2]. Chez l'homme, les récepteurs aux odeurs représentent cinq cents entités et les « endo-RCPGs » (récepteurs ayant un ligand endogène assurant la communication intercellulaire) environ trois cent soixante entités, soit au total 3 % du génome. Il existe encore quelques dizaines de récepteurs « orphelins » pour lesquels on ne connaît pas le ligand naturel. La dé-orphanisation de ces récepteurs est très importante car c'est souvent l'occasion de découvrir de nouvelles régulations physiologiques mais aussi de permettre la recherche de médicaments agissant sur ces récepteurs. Ces espoirs sont légitimes car les RCPGs sont la cible le 30-40 % des médicaments efficaces pour traiter les pathologies humaines, représentant 9 % des ventes. Quelques exemples de pathologies et de médicaments illustrent aisément ce point : douleurs (morphine), maladies mentales (anti-psychotiques), hypertension (anti-angiotensine, β-bloquants), ulcères gastriques (anti-histaminiques H2), migraines (inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine 5-HT1D /1B, etc.

LES DIFFÉRENTES CLASSES DE RCPGS ET LEURS CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

La comparaison des séquences des domaines transmembranaires des RCPGs permet d'établir au moins cinq classes de RCPGs [2, 3]. La classe A est la plus abondante (rhodopsine et récepteur de petits ligands comme l'adrénaline ou la sérotonine), la classe B (récepteurs de grands peptides tels la calcitonine, la sécrétine, le glucagon et la sous classe des récepteurs d'adhésion probablement très important au cours du développement, mais mal connus). La classe C (récepteurs du glutamate, du GABA, des substances sucrées, récepteurs senseur du Ca2+ et certains récepteurs des phéromones). La classe C possède deux particularités originales (Figure 2). La première est un large domaine extracellulaire organisé en deux lobes connu sous le nom anglais de *Venus Fly-Trap* (nom anglais de la plante carnivore Dionée dont les feuilles se referment sur l'insecte piégé). Les 2 lobes du *Venus Fly Trap* se referment sur les agonistes initiant l'activation mais reste en position ouverte par fixation d'antagonistes. La deuxième est le fait que certains de ces récepteurs sont des hétéro-dimères obligatoires. Ainsi, le récepteur $GABA_B$ fonctionnel est une association de deux monomères à sept domaines transmembranaires, le monomère $GABA_BR1$ et le monomère $GABA_BR2$ [4, 5]. Le premier liant le GABA, le deuxième activant la protéine G. Le récepteur du glutamate (goût umami) est formé des monomères TAS1R1 et TAS1R3 alors que le récepteur reconnaissant les molécules sucrées naturelles et artificielles est formé de deux monomères TAS1R2 et TAS1R3. La nécessité d'avoir une association de deux monomères pour former un récepteur fonctionnel dans la classe C a généré beaucoup d'hypothèses et d'expériences afin de démontrer que tous les RCPGs quelque soit leur classe sont des homo-dimères. Bien que parfois discuté, le fait que tous les RCPGs soient des dimères associés à une seule protéine G hétérotrimérique est assez bien admis. La figure 2 présente un dimère schématique des classes A (à gauche) des hormones et neurotransmetteurs et un dimère de la classe C (à droite). La cristallisation récente de trois RCPGs sous forme dimériques (récepteurs des chémokines CXCR4, récepteurs des opiacés de typ μ et $\varkappa$) indique que des dimères existent, au moins pour certains GPCRs [6]. En ce qui concerne le récepteur μ deux interfaces ont été trouvées dans les cristaux. L' interface entre le TMs I et II et hélices 8 d'une part et l'interface entre les TMs V et VI d'autre part [7]. Il est donc possible que des structures oligomériques de RCPGS existent.

La quatrième classe est la classe D qui contient les récepteurs Frizzled et Smoothened impliqués dans beaucoup de fonctions développementales et chez l'adulte dans des fonctions cognitives. Un des RCPGs les plus ancestraux est le récepteur de l'AMPc (classe E) trouvé dans les amibes de type Dictyostelium discoideum, les champignons, certains invertébrés et céphalochordés mais qui disparaît chez les vertébrés [2]. Il est intéressant de noter que les deux RCPGs qui apparaissent les premiers au cours de l'évolution et qui sont les ancêtres de tous les autres sont

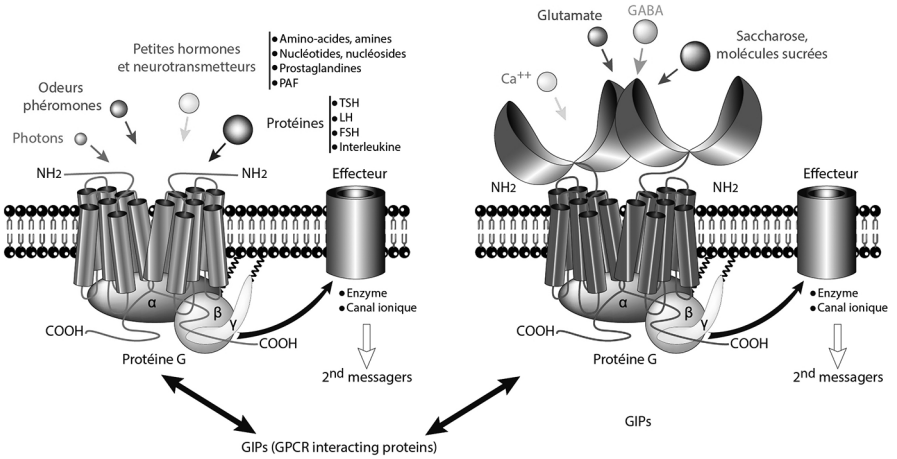

FIG. 2. — Les RCPGs sont des homo ou hétéro-dimères. Ils sont classés en cinq familles principales (voir texte). La famille A (à gauche) est la plus nombreuse. La famille A s'est adaptée pour permettre la reconnaissance de messages aussi différents que les photons, des petits neurotransmetteurs ou hormones et de grosses protéines comme la LH ou TSH. Les sites de liaison des petits ligands sont situés au sein des domaines transmembranaires (TMs). Au contraire, les sites de liaison des ligands de poids moléculaire important sont situés au dans les parties externes des TMs, les boucles externes et le domaine N-terminal. Celui-ci qui peut être de taille importante, (voir récepteur TSH ou LH par exemple). La famille B contient les récepteurs d'hormone de haut poids moléculaire comme la sécrétine, le PACAP, le VIO, le GLP1 etc. Le site de liaison est aussi externe par rapport aux TMs. La famille C (à droite) a une structure très différente. Elle possède un site de liaison situé dans la partie externe localisée entre deux lobes qui se ferme sur l'agoniste (appelé *Venus Fly TRAP* en référence à la plante carnivore Droséra). Les récepteurs de cette famille peuvent être des homodimères (récepteurs métabotropique du glutamate, récepteur du Ca2+) ou des hétérodimères (récepteurs du GABA ou récepteurs du goût sucré ou du goût umami. La protéine G est hétérotrimèrique formée des sous-unités α, β et γ. Les RCPGs interagissent avec de nombreuses protéines : les GIPs (GPCR interacting proteins) qui participent à leur localisation, leur trafic cellulaire ou leur signalisation.

les récepteurs de l'AMPc et les récepteurs du glutamate, un acide aminé et un second messager déjà présents chez les procaryotes.

Les RCPGs ne sont pas isolés mais interagissent avec beaucoup de partenaires membranaires ou cytosoliques (Figure 2). Ces protéines sont des « GIPs », une abréviation provenant de leur nom anglais : *GPCR-interacting proteins*. Plus d'une centaine de ces GIPs ont été décrites [8, 9]. Il peut s'agir soit de protéines membranaires comme des protéines à un domaine transmembranaire assurant l'adressage des RCPGs à la membrane en modifiant ou pas leurs caractéristiques pharmacologiques, soit des canaux ioniques. Cependant, la plupart des GIPs sont des protéines solubles interagissant avec des séquences spécifiques des domaines intracellulaires (C-terminal ou boucle intracellulaire i3 le plus souvent). L'extrême séquence du domaine C-terminal correspond assez souvent à une séquence de type « PDZ

ligand ». Il s'agit de séquences telles que — S/T-x-V/L (PDZ ligand de type I) ou similaires qui permettent l'interaction avec des protéines à domaine PDZ. PDZ est un acronyme associant la première lettre des trois protéines dans lesquelles ce type de domaine a été décrit pour la première fois : PSD-95 (post-synaptic density-95 (une importante protéine post-synaptique), Disc large (son équivalent chez la Drosophile) et Zonulla occludens (une protéine des jonctions serrées). Beaucoup de GIPs contiennent plusieurs PDZ domaines (jusqu'à treize pour MUPP1 « multi-PDZ protein1 ») mais aussi d'autres domaines tels que SH3, ERM, GKAP, etc. Ce sont donc des protéines d'échafaudage pouvant former des complexes importants. Plus d'une vingtaine de protéines à domaine PDZ ont été décrites comme étant associées à une cinquantaine de RCPGs [10]. D'autres séquences de reconnaissance de domaines spécialisés dans les interactions protéine-protéine sont reconnaissables au sein des parties intracellulaires des RCPGs, comme la séquence — P-P-x-xF- contenu dans le domaine C-terminal des récepteurs du glutamate du groupe I et qui reconnaît le domaine — EVH (Ena/VASP homology) de la protéine Homer, importante pour la régulation de la signalisation Ca2+ dans l'épine dendritique [8]. La β-arrestine, une protéine qui s'associe à pratiquement tous les RCPGs reconnaît les résidus sérine et thréonine phosphorylés (dont des clusters de ces résidus) par des kinases spécialisées (les GRK : GPCR receptor kinases) et localisés dans les domaines C-terminal ou les boucles intracellulaires notamment la boucle i3. La β-arrestine permet l'internalisation des RCPGs stimulés assurant leur « désensibilisation » et leur découplage de la protéine G. Cependant, le couple RCPGs-β-arrestine internalisé assure d'autres activités en s'associant à diverses kinases dont Src et ERK [11].

STRUCTURE CRISTALLOGRAPHIQUE DES RCPGS DE CLASSE A ET LEURS MÉCANISMES D'ACTIVATION

Une explosion de structures

De nombreuses études de mutagénèse dirigée et de biophysique ont apporté, depuis plus de vingt ans, des données majeures sur les mécanismes d'activation des RCPGs. Cependant, c'est sans conteste les progrès impressionnants, depuis les cinq dernières années, de la cristallisation de plus de cinquante structures de RCPGs de la classe A en présence de différents ligands (agonistes, antagonistes agonistes inverses) qui ont, et qui vont nous apporter dans les années qui viennent le plus d'informations [6].

Les RCPGs de la classe A ont quelques éléments structuraux très conservés. Le plus caractéristique est la séquence « D/ERY » localisée dans la partie terminale du TMIII (début de la boucle i2) (Figure 1). Le second est la séquence NPXXY du TMVII, enfin un pont disulfure est souvent présent reliant les boucles e1 et e2 extracellulaires.

Après les travaux pionniers de Shertler et Henderson en 1993 décrivant une structure en 2D (microscopie électronique) de la rhodopsine avec une faible résolution (>9 angstroms) [12], c'est la résolution en 3D d'un cristal de rhodopsine bovine dans le noir en 2000 [13] (avec une résolution de 2.8 angstroms) qui permis de déterminer la conformation des chaînes latérales des amino-acides des TMs, des boucles intra et extra-cellulaires et des domaines N- et C-terminaux. Il a fallu attendre 2007 pour qu'une véritable explosion de publications sur la structure cristallographique soient accessibles [14]. Plusieurs avancées technologiques ont permis ces progrès : 1) la production de grande quantité de RCPGs en milieu cellulaire (dont cellules d'insectes). Élimination de certaines micro-hétérogénéités (phosphorylation, gycosylations, etc.) par mutagénèse 2) la réduction de la flexibilité structurale, par introduction de mutations augmentant la thermo-sensibilité 3) réduction de la flexibilité de la boucle i3 (la plus flexible) avec des anticorps ou en la remplaçant par une protéine bien structurée, soluble comme le lysosyme T4 4) la solubilisation de ces protéines hydrophobes avec des micelles, bicelles de détergents spécifiques ou avec des lipides en phase cubiques enfin 5) l'utilisation de technologies aux rayons X permettant de délivrer des rayons micro-focalisés et donc d'utiliser de petits cristaux [6].

Les sites de liaisons

Il n'y a que peu de différence entre les structures des TMs des différents RCPGs [15]. Par contre les boucles extracellulaires et particulièrement la boucle e2 sont très différentes. Dans le récepteur β2-adrénergique la boucle e2 est une α-hélice [6]. Dans d'autres récepteurs comme la rhodopsine ou le récepteur μ des opiacés, la boucle e2 est formée par deux feuillets β. Quelque soit sa structure la boucle e2 peut former avec le N-terminal et les autres boucles extracellulaires un « bouchon » ne permettant pas à l'agoniste de pénétrer au sein des 7 TMs. C'est le cas du rétinal de la rhodopsine ou du sphingosine 1 phosphate du récepteur S1P1 (le ligand passe alors, probablement, via l'espace membranaire) [6, 15]. Au contraire, dans d'autres RCPGs, la boucle e2, les autres boucles et la partie N-terminale laissent un vaste espace ouvert permettant à l'agoniste de passer facilement jusqu'à leur poche de liaison située au sein des TMs. C'est le cas du récepteur μ expliquant probablement l'effet rapide des agonistes opiacés mais aussi des antagonistes tels que le naloxone, une propriété utile en cas d'overdose [7]. Généralement la poche de liaison des ligands est parallèle à la surface cellulaire mais dans le cas des récepteurs adénosine A2, la poche de liaison est perpendiculaire à la surface [6]. La taille de la poche de liaison peut varier énormément. Les antagonistes synthétiques peuvent occuper des poches de liaison très différentes et donc occuper des espaces non « programmés » par l'évolution pour remplir ce rôle. C'est le cas des antagonistes peptidique des récepteurs CXCR4 de volume important comme le CVX15 ou le petit antagoniste IT1t, tous deux occupants un espace propre proche de la partie externe du récepteur [15].

LES CHANGEMENTS DE STRUCTURE ASSOCIÉS À L'ACTIVATION DES RCPGS ET LE RÔLE DE LA PROTÉINE G

Curieusement, il n'y a que peu de différence entre les structures cristallographiques des RCPGs occupés par des agonistes et des antagonistes [6]. Ceci est probablement dû au fait que le cristal n'adopte pas une forme vraiment « active » en présence de l'agoniste si la protéine G est absente. Il semble que seules trois structures de récepteurs « actifs » aient été obtenues : un opsine sans son rétinal mais en présence de la partie C-terminale de la protéine G (transducine), un récepteur β2-adrénergique avec un anticorps « nanobody » de lama mimant la protéine Gs et un récepteur adrénergique β2 avec la protéine Gs entière stabilisée par un autre anticorps de même nature (Figure 3) [6]. Dans le cas de l'opsine un large mouvement du TMVI vers l'extérieur est observé avec rupture du verrou ionique « ionic lock »

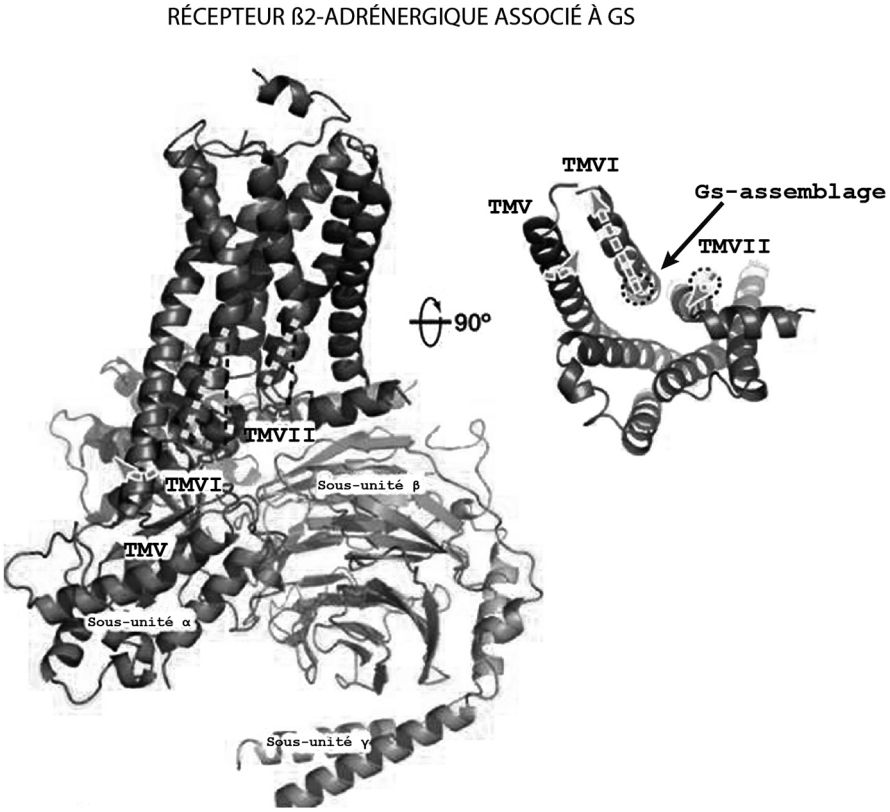

FIG. 3. — Structure du récepteur β2-adrénergique « actif » associé à la protéine Gs (modifié à partir de [6]). Remarquer le basculement externe du domaine VI et le basculement interne du domaine VII. Le domaine α-hélice de la sous-unité α de Gs (violet pale) est repoussé de 130° vers l'extérieur. Le C-terminal de la sous-unité α est engagé profondément à l'intérieur de la cavité des TMs et contacte le TMVI et la boucle i2.

formé entre de l'E (de la séquence ERY du TMIII) et un glutamate du domaine VI (E247) (Figure 4). On observe aussi un mouvement vers l'intérieur du TMVII avec un positionnement de la tyrosine de la séquence NPXXY qui empêche le TMVI de revenir en arrière. Tous ces mouvements permettent l'ouverture d'un espace permettant au C-terminal de la protéine G de pénétrer profondément au sein de la base des 7 TMs entrant en contact avec les TM III, V et VI et la boucle i2 (Figure 3). L'*ionic lock* formé entre de D/E de la séquence D/ERY du TMIII et un glutamate du domaine VI est moins fermé dans le récepteur β2-adrénergique ce qui pourrait expliquer l'activité « constitutive de base » (activité du RCPG en absence d'agoniste) bien plus élevée pour le récepteur β2-adrénergique que pour la rhodopsine [14]. Cet *ionic lock* n'existe d'ailleurs pas pour tous les récepteurs. L'exemple le plus clair est le récepteur μ ou la forme inactive est peut être stabilisée par une interaction « non ionique » entre le D de DRY et le TMVI. Des interactions allostériques entre le RCPGs et la protéine G modifient profondément leurs structures réciproques. Au moment ou le GDP se dissocie et ou le site nucléotidique est vide, la gorge formée par les domaine ras et α-hélices de la protéine G ou se trouve ce site de liaison du GDP/GTP subit un réarrangement impressionnant [16]. Le domaine α-hélices subit une rotation de 130° laissant la gorge largement ouverte pour la pénétration du GTP [16].

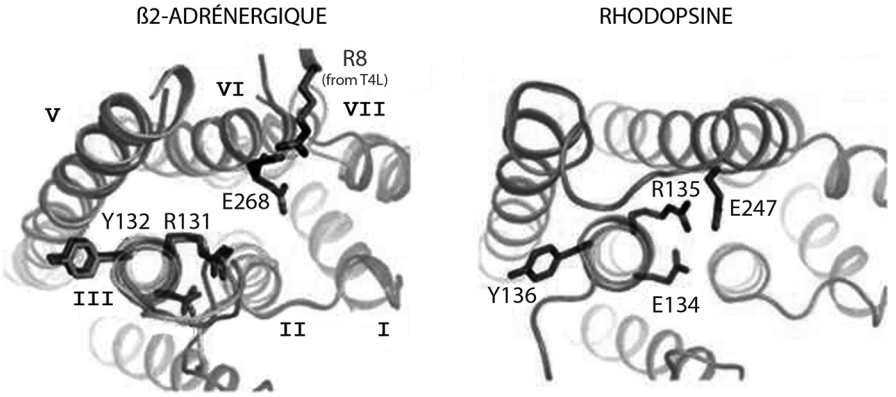

FIG. 4. — Comparaison entre les structures inactive et active de la rhodopsine : Noter l'*ionic lock* dans la rhodopsine inactive entre le R135 de la séquence canonique ERY et le E247 du domaine VI. Ce *ionic lock* est ouvert dans la rhodopsine active (modifié à partir de [6]).

CONCLUSION

Il est probable que la conformation « active » des RCPGs ne puisse être obtenues que lorsque le récepteur est en interaction avec un agoniste mais aussi avec la protéine G (Figure 3). De plus, il est aussi probable que de multiples conformations « actives » ou « inactives » soient stabilisées par des agonistes ou des antagonistes de nature différentes. Ceci expliquerait le phénomène appelé *functional selectivity*

qui montre que le récepteur n'a pas les mêmes propriétés de signalisation selon la nature du ligand qui le stabilise laissant supposer que les différents ligands, d'un même RCPG, stabilisent des conformations différentes. Ceci laisse entrevoir la possibilité de sélectionner des ligands agonistes (ou antagonistes) ayant des propriétés pharmacologiques variées et agissant sur le même récepteur. Ce concept permet aussi d'expliquer pourquoi les opiacés endogènes et la morphine agissent sur le même récepteur μ mais n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques. Beaucoup de cristaux restent donc à obtenir pour affiner les mécanismes d'activation des RCPGs. Notons que seuls les RCPGs de la famille A ont été cristallisés. On attend avec impatience la cristallisation, sous formes actives et inactives, des RCPGs de la famille C même si la partie extracellulaire dite *Venus Fly Trap* a été cristallisée [17].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bockaert J., Pin J.P. — Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO Journal,* 1999, *18*, 1723-1729.

[2] Krishnan A., Almen M.S., Fredriksson R. *et al.* — The origin of GPCRs: identification of mammalian like Rhodopsin, Adhesion, Glutamate and Frizzled GPCRs in fungi. *PLoS One,* 2012, *7*, e29817.

[3] Bockaert J., Claeysen S., Becamel C. *et al.* — G protein-coupled receptors: dominant players in cell-cell communication. *Int. Rev. Cytol.,* 2002, *212*, 63-132.

[4] Bettler B., Kaupmann K., Mosbacher J. *et al.* — Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol. Rev.,* 2004, *84*, 835-867.

[5] Kniazeff J., Prezeau L., Rondard P. *et al.* — Dimers and beyond: The functional puzzles of class C GPCRs. *Pharmacol. Ther.,* 2011, *130*, 9-25.

[6] Audet M., Bouvier M. — Restructuring g-protein- coupled receptor activation. *Cell.,* 2012, *151*, 14-23.

[7] Granier S., Kobilka B. — A new era of GPCR structural and chemical biology. *Nat. Chem. Biol.,* 2012, *8*, 670-673.

[8] Bockaert J., Perroy J., Becamel C. *et al.* — GPCR interacting proteins (GIPs) in the nervous system: Roles in physiology and pathologies. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.,* 2010, *50*, 89-109.

[9] Bockaert J., Roussignol G., Becamel C. *et al.* — GPCR-interacting proteins (GIPs): nature and functions. *Biochem Soc Trans.* 2004, *32*, 851-855.

[10] Bockaert J., Marin P., Dumuis A. *et al.* — The 'magic tail' of G protein-coupled receptors: an anchorage for functional protein networks. *FEBS Lett.,* 2003, *546*, 65-72.

[11] Lefrowitz R.J., Shenoy S.K. — Transduction of receptor signals by beta-arrestins. *Science,* 2005, *308*, 512-517.

[12] Schertler G.F., Villa C., Henderson R. — Projection structure of rhodopsin. *Nature,* 1993, *362*, 770-772.

[13] Palczewski K., Kumasaka T., Hori T. *et al.* — Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science,* 2000, *289*, 739-745.

[14] Rasmussen S.G., Choi H.J., Rosenbaum D.M. *et al.* — Crystal structure of the human beta2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature,* 2007, *450*, 383-387.

[15] Jacobson K.A., Costanzi S. — New insights for drug design from the X-ray crystallographic structures of G-protein-coupled receptors. *Mol. Pharmacol.,* 2012, *82*, 361-371.

[16] Rasmussen S.G., Devree B.T., Zou Y. *et al.* — Crystal structure of the beta2 adrenergic receptor-Gs protein complex. *Nature,* 2011, *477*, 549-555.

[17] Kunishima N., Shimada Y., Tsuji Y. *et al.* — Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor. *Nature,* 2000, *407*, 971-977.