

MISE EN LUMIÈRE DU MÉCANISME D'ACTIVATION DU RECEPTEUR UT

Etienne Billard,¹ Myriam Létourneau,¹ Terry Hébert,² David Chatenet¹

¹INRS - Institut Armand-Frappier, Laval (QC), Canada,

²McGill University, Montreal (QC), Canada

Le système urotensinergique, composé de l'urotensine II (UII), de l'*urotensin II-related peptide* (URP) et d'un RCPG (UT) est considéré comme une cible prometteuse pour le traitement de l'athérosclérose. Cependant, en raison de la complexité du mécanisme d'action impliqué dans l'activation du récepteur, et bien que plusieurs études chez les animaux aient démontré le potentiel d'UT comme cible thérapeutique, les essais cliniques chez l'homme ont eu un succès limité. Il apparaît donc décisif de mieux comprendre les interactions liées à l'activation de UT. En raison de son rôle divergent dans l'activité biologique de UII et URP, nous avons émis l'hypothèse que le résidu Tyr pourrait jouer un rôle crucial dans les processus de liaison et d'activation de UT par UII et URP. Plusieurs peptides, dérivés de l'URP et modifiés au niveau du résidu Tyr, ont été synthétisés et leur affinité pour le récepteur UT ainsi que leur capacité à recruter Gq fut évalué *in vitro* sur des cellules HEK293-UT. Leur habileté à induire la contraction d'anneaux d'aortes de rats a également été mesurée. Alors que [Phe(pI)⁶]URP, aux propriétés physico-chimiques similaires à l'URP, retient des caractéristiques biologiques identiques, [Pep⁶]URP possède une affinité équivalente pour UT mais une puissance de contraction 20 fois moins importante que URP, soit une dichotomie entre l'affinité et l'activité qui est également retrouvée au niveau du recrutement de Gq. Ces résultats suggèrent ainsi une interaction en deux étapes avec le récepteur impliquant un ajustement induit réciproque. La considération de cette exigence conformationnelle guidera les conceptions thérapeutiques futures.